



Universitat de Lleida

PREMIS A TREBALLS DE RECERCA DE LA UdL
per a l'estudiantat de batxillerat i cicles formatius de grau superior

Estudi mèdic de l'hemofília congènita
Abel Bonet Pau

INS Josep Vallverdú de Les Borges Blanques

Tutor: Francesc Guasch Esteller

Tutora Itinera: Cristina Marzo Alonso

Data: novembre, 2020

Estudi mèdic de l'hemofília congènita

Clínica, diagnòstic i tractament d'una coagulopatia

Treball de recerca - Projecte ITINERA

Curs i grup: 2n de Batxillerat A

Cotutors: Cristina Marzo i Francesc Guasch

Departament de Biologia

Data d'entrega: 15/01/2020



Generalitat de Catalunya
Departament d'Educació
INS Josep Vallverdú

C/ Dr. Josep Trueta s/n
25400 Les Borges Blanques
Tel. 973 14 27 00 Fax 973 14 27 12



En primer lloc vull donar les gràcies a totes les persones que m'han ajudat en l'elaboració del treball de recerca. A la Universitat de Lleida per crear el programa ITINERA, i unir i fomentar la cooperació entre professionals i estudiants de batxillerat. També tinc molt a agrair a la doctora Cristina Marzo, per la inestimable informació, experiència i mitjans que m'ha prestat, sense els quals no hauria estat possible realitzar aquest treball. Als meus pares, pel seu constant recolzament i ajudar-me en tot el que he necessitat, i al Francesc Guasch, tutor de l'institut, per guiar-me i aconsellar-me durant tot el procés, i dedicar-hi temps per intentar treure el millor d'aquest treball.

Resum

Català

L'objectiu principal d'aquest treball ha estat elaborar un estudi mèdic sobre l'hemofília congènita. L'estudi està distribuït en diferents apartats on es descriu el funcionament de la malaltia i s'aborda la seva clínica, diagnòstic, tractament i complicacions terapèutiques. L'enfocament del disseny de l'estudi va buscar exposar teòricament el maneig de l'hemofília, acompanyat de treball de laboratori i resultats experimentals aplicats a casos reals. El treball inclou a més una guia amb recomanacions per a infants hemofílics, que tracta l'àmbit sociofamiliar de la malaltia, i la preparació de dos casos clínics d'hemofília que inclouen de forma aplicada la teoria del treball. Els instruments utilitzats van ser la recerca teòrica i el material de laboratori utilitzat pel treball experimental que es va dur a terme al laboratori d'hemostàsia de l'hospital Arnau de Vilanova.

Castellà

El objetivo principal de este trabajo ha sido elaborar un estudio médico sobre la hemofilia congénita. El estudio está distribuido en diferentes apartados donde se describe el funcionamiento de la enfermedad y se trata su clínica, diagnóstico, tratamiento y complicaciones terapéuticas. El enfoque del diseño del estudio buscó exponer teóricamente el manejo de la hemofilia, acompañado de trabajo de laboratorio y resultados experimentales aplicados a casos reales. El trabajo incluye además una guía con recomendaciones para infantes hemofílicos, que trata el ámbito sociofamiliar de la enfermedad, y la preparación de dos casos clínicos de hemofilia que incluyen de forma aplicada la teoría del trabajo. Los instrumentos utilizados fueron la investigación teórica y el material de laboratorio utilizado en el trabajo experimental que se llevó a cabo en el laboratorio de hemostasia del hospital Arnau de Vilanova.

Anglès

The main objective of this research has been to elaborate a medical study about congenital haemophilia. The study is structured in different sections where haemophilia's functioning is described, and its medical clinic, diagnosis, treatment and therapeutic complications are detailed. The study design sought to theoretically expose the management of hemophilia, accompanied by laboratory work and experimental results applied to real cases. The research also includes a guide with recommendations for children with haemophilia, as well as two clinical case reports focused on the disease, a practical approach to the theory explained. The methods used were the theoretical research and the laboratory material used in the experimental work that was carried out in the haemostasis laboratory of the Hospital Arnau de Vilanova.

Índex de continguts

Introducció	7
1. L'Hemofília	11
1.1 Història de l'hemofília i el seu tractament	11
1.2 Què és l'hemofília?	13
1.2.1 Cascada de la coagulació	13
1.3 Forma clínica	16
1.4 Dades i percentatges de la població afectada	18
2. Diagnòstic de l'hemofília	20
2.1 Diagnòstic de laboratori	20
2.1.1 Hemograma	20
2.1.2 Temps de protrombina	20
2.1.3 Determinació de TTPa	21
2.2 Diagnòstic genètic	23
3. Hemofília amb inhibidor	25
3.1 Concepte d'inhibidor	25
3.2 Diagnòstic, tractament i seguiment d'un pacient amb HA + inhibidors	26
4. Tractament	30
4.1 Tipus de tractament	30
4.2 CFC	30
4.3 Agents bypass i tractament d'inhibidors	32
4.3.1 CCPa (FEIBA)	33
4.3.2 rFVIIa (NOVOSEVEN)	34
4.3.2.1 Comparació eficàcia clínica: Estudi FENOC	35
4.3.3 Emicizumab	36

4.3.3.1 EMICIZUMAB: Estudis HAVEN	36
5. Casos clínics	39
5.1 Hematoma bucal en lactància	39
5.2 Hemartrosi i hematomes posttraumàtics	42
6. Recomanacions en l'àmbit sociofamiliar	46
6.1 L'hemofília a l'infància	46
6.2 Tríptic: Recomanacions i precaucions per a infants hemofílics	48
Conclusió	49
Glossari	51
Bibliografia	54
Annexos	55
Annex A	55
Determinació del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)	55
Recull fotogràfic de l'experiència	59
Annex B	61
Factors que influeixen en l'aparició d'inhibidors	61
Edat	61
Alteracions genètiques	61
Origen ètnic	62
Intensitat del tractament	63
Concentrats d'origen plasmàtic vs recombinant	63

Introducció

Des del principi tenia clar que el treball seria sobre medicina, ja que és un tema que m'encanta i per tant sabia que hi ficaria ganes i esforç, i com és una carrera que m'agradaria poder estudiar, l'experiència m'ajudaria a decidir si realment és el que vull. M'havien parlat molt bé del programa ITINERA que organitza la Universitat de Lleida, i la idea em va semblar molt interessant així que vaig decidir presentar-mi. Cada any publiquen un llistat de temes per a treballs de recerca que abarca àmbits molt diferents, cadascun tutelat per un expert en la matèria. Vaig fer la meua petició sol·licitant el treball sobre el tractament amb Sintrom i coagulopatíes on la sang està massa coagulada, però en el meu cas es podria dir que el tema em va triar a mi ja que me'n van adjudicar un que tracta exactament el contrari del que havia demanat. No obstant, he d'admetre que vaig tenir sort ja que l'estudi de l'hemofília m'ha acabat semblant un tema apassionant, i si pogués tirar enrere l'escolliria com a primera opció.

En quant a l'objectiu principal del treball, el títol ho deixa prou clar: realitzar un estudi mèdic complet de l'hemofília congènita, que inclogui les bases de la seva clínica, diagnòstic i tractament. M'hauria quedat un títol molt llarg si ho hagués mencionat tot, però el treball conté a més, apartats dedicats a l'hemofília amb inhibidors, la preparació de casos clínics, l'hemofília infantil... També m'ha semblat molt important anar més enllà de la feina de laboratori o d'hospital, i per això s'inclou un apartat que tracta l'àmbit sociofamiliar de l'hemofília, que cobreix la cara més humana de la malaltia.

Una de les premisses a complir que em vaig marcar des del principi va ser seguir de forma professional i fidel l'estructura d'un estudi mèdic estàndard, que sovint difereix de la d'un treball de recerca de batxillerat habitual. Això implica intentar que, tot i guardar cohesió entre si, els apartats del treball no depenguin l'un de l'altre per a la seva comprensió. D'aquesta manera, seguint el model dels estudis mèdics que he utilitzat com a bibliografia, el treball serveix com a font de consulta sobre un tema específic, i per a entendre un apartat no és estrictament necessari llegir-ne la resta, fent-lo acadèmicament útil.

No he pretès revolucionar el món de l'hematologia ni la medicina, ni descobrir res nou o obtenir conclusions a on altres no hagin arribat abans. He enfocat el treball, en canvi, com una oportunitat per aprendre tot el que pugués sobre diferents disciplines de les ciències de la salut. A part d'investigar i redactar-ne la teoria, la vessant pràctica del treball ha estat una experiència increïble, al posar-me en la seva pell i veure per dins la tasca que fan professionals de la medicina, la genètica, la biomedicina i la biotecnologia. En aquest aspecte el treball m'ha permès explorar i aprendre sobre varies opcions acadèmiques, i valorar si segueixo amb la intenció d'estudiar medicina o em decanto cap altres vessants de les ciències de la salut. Tot i ser un estudi mèdic, el treball conté pràctiques de laboratori i punts que no necessàriament són matèria estrictament mèdica, i abarca camps com la biomedicina o la genètica, però hauria estat un error obviar-ho pel simple fet de no ser feina d'un metge, i crec que és en la varietat de disciplines i amplitud de mires on recau una de les gràcies del treball.

Pel que fa a les limitacions cronològiques del treball, es relata la història de l'hemofília i el seu tractament des de la medicina cordobesa del segle X, fins al present de la teràpia hemofílica i les investigacions més punteres. Respecte a la temàtica, ha estat per mi una prioritat intentar no limitar-me i parlar de tots els àmbits que conformen l'estudi mèdic d'una malaltia. Això, des d'un nivell de profunditat tècnic però comprensible, sense caure en la simplificació abusiva o la imprecisió. Al llarg del treball es descriuen els diferents tipus d'hemofília (A, B i C), però és molt important deixar clar que tot i no ser sempre així, a menys que s'indiqui el contrari em referiré a l'hemofília A. Tot i que l'hemofília B representa tan sols un 15% dels casos, és mencionada en alguns apartats merament teòrics del treball. L'hemofília C, en canvi, representa un percentatge tant petit dels casos actuals que només li dedico una breu explicació sobre el seu funcionament i heretabilitat.

Fent un resum del que es trobarà al treball, primerament pel que fa a la patologia i concretament l'hemofília, s'han estudiat i descrit els aspectes teòrics que ha de conèixer un professional de la medicina: en que consisteix la malaltia, les bases del seu funcionament a nivell molecular dins el context de la cascada de la coagulació, la seva expressió i forma clínica, i la vessant genètica de la seva heretabilitat. Es tracta també, com a curiositat i per a posar en context la situació actual, la història de l'hemofília i del seu tractament, així com els

percentatges d'afectació globals d'avui en dia. El primer apartat senta, alhora, les bases per a la comprensió dels blocs posteriors.

El treball segueix amb el diagnòstic de l'hemofília, on es descriuen les tècniques utilitzades diàriament al laboratori d'hemostàsia per a la detecció i control de coagulopaties com l'hemofília, i també es parla breument del diagnòstic genètic de la malaltia. S'inclou també en aquest apartat, l'informe de les tècniques de diagnòstic que vaig realitzar al laboratori.

El tercer bloc, dedicat a l'hemofília amb inhibidors, explora la complicació més severa que presenta el tractament de la malaltia avui en dia. Un cop exposat el concepte d'inhibidor i el seu diagnòstic i tractament particular, s'analitza a partir del Test Bethesda el tractament i l'evolució durant 5 mesos d'un pacient hemofílic amb inhibidors.

Passem al quart bloc, dedicat al tractament de l'hemofília, on es descriuen les seves característiques, el seu funcionament a nivell molecular i el procés d'obtenció de cada fàrmac. Tanmateix, l'altra meitat del bloc ha estat més enfocada a la investigació i desenvolupament de futurs fàrmacs amb noves i innovadores dianes terapèutiques. Es posa especial èmfasi en el tractament amb agents baixos, analitzant i comparant la seva eficàcia clínica.

El cinquè bloc, en el que més m'ha agradat treballar, ha servit per a aplicar de forma pràctica el coneixement obtingut fins ara. En aquest, vaig preparar, plantejar i resoldre dos casos clínics que tracten pacients afectats d'hemofília. Els dos casos toquen alguns dels aspectes i complicacions més freqüents en pacients hemofílics, i s'han plantejat per a que siguin molt diferents entre ells. Ja sigui en l'afectació principal, petits detalls sobre la història clínica del pacient o els seus antecedents familiars, reflecteixen de forma pràctica tota la teoria del treball, i són al final els que m'han permès "jugar a ser metge".

Per acabar, el sisè bloc tracta la part més social i divulgativa de la medicina. El producte final és una guia i un tríptic que recullen les recomanacions i mesures que ha de tenir en compte l'entorn d'un nen/a amb hemofília. En aquests es parla, entre d'altres, sobre esport i dieta, la

medicació que poden i no poden prendre, o com s'ha d'actuar davant d'un episodi hemorràgic. M'ha servit per a incorporar l'hemofilia infantil al treball, ja que és un branca molt important dins de l'estudi mèdic de qualsevol malaltia, i per a parlar de la importància de conscienciar a la família, professorat i amics dels petits hemofílics sobre els riscos i mesures a tenir en ment.

Respecte a les fonts bibliogràfiques i els mètodes de consulta utilitzats, des del primer moment he intentat recórrer el mínim possible a internet, donada la poca veracitat de la informació que sovint hi trobem. Així doncs, per a garantir la fiabilitat de les meves fonts, he utilitzat sobretot articles publicats en revistes mèdiques de referència, informes i estudis firmats per agències estatals de la salut o grans laboratoris, i tots els treballs, presentacions i material bibliogràfic provinent de l'assignatura d'hematologia que la meva cotutora imparteix a la UdL. D'altra banda el treball compta també amb un glossari, situat just abans de la bibliografia, on es defineixen breument alguns conceptes sobre biologia o genètica, i tecnicismes mèdics que apareixen al llarg del treball.

Probablement el major repte que se m'ha presentat al realitzar aquest treball ha estat l'altre gran objectiu que em vaig marcar al començar: que no es quedés només en la teoria, intentant incloure tant treball de camp com fos possible. Primer perquè ha estat un privilegi poder passar matins d'estiu al laboratori d'hemostàsia de l'Arnau treballant en aquest projecte i ho he disfrutat moltíssim. I encara més important, perquè d'aquesta manera tota la teoria que s'afirma dins d'aquest treball es recolza i demostra després de forma aplicada en les pràctiques que he pogut realitzar. He d'admetre que vaig tenir els meus dubtes al llarg de l'estiu, un cop m'havien assignat el tema des de la universitat, ja que el treball de recerca de final de batxillerat està profundament enfocat a l'estudi pràctic, i la medicina no és un camp on es pugui experimentar massa sense una titulació acadèmica. No obstant, estic molt content de com me n'he sortit amb el resultat final, i penso que m'ha quedat un treball molt complet el qual estic orgullós de presentar.

1. L'Hemofília

1.1 Història de l'hemofília i el seu tractament

Etimològicament la paraula hemofília és una construcció composta que deriva del grec $\alpha \iota \mu \omicron$ (“haimo”) que significa “sang” i $\phi \iota \lambda \iota \alpha$ (“philia”) que significa “afició, simpatia o tendència”. Per a trobar la descripció més antiga sobre la patologia ens hem de remuntar fins al segle II d.C. on alguns rabins jueus van observar el sagnat de certs nens barons, inclús fins a la mort, quan se'ls circumcidava. Van observar de forma aguda que tan sols passava en certes famílies, i van elaborar reglaments per a excloure de la circumcisió als nens, els germans dels quals haguessin patit problemes hemorràgics greus durant la pràctica del ritu, la cirurgia programada més antiga que es coneix. No va ser fins al segle X que el metge cordobés Abulcassis, considerat el pare de la cirurgia moderna, va realitzar les primeres descripcions verdaderament mèdiques sobre la malaltia, observant que en determinades famílies alguns homes morien per sagnat en traumatismes aparentment lleus.

Però possiblement el fet històric que ha donat més visibilitat i notorietat a l'hemofília sigui la seva presència en moltes de les cases reials europees del segle XIX i XX. La reina Victoria d'Anglaterra fou la primera portadora dins del cercle monàrquic, que va transmetre la dolència al seu fill Leopold, mort d'una hemorràgia intracranial de jove, i en va fer portadores a les seves dos filles, que van acabar disseminant la malaltia per tot el continent.

Se'n van veure afectades les cases reials d'Espanya, Alemanya i Rússia, i en certa part la presència de la malaltia en personatges tan notoris va estimular l'avenç en el coneixement d'aquesta, ja que nombrosos metges van dedicar temps i esforços al reconeixement de la seva clínica i en busca d'un tractament, per a complaure als seus regis mandataris. És coneguda la història del “monjo boig” Rasputín, l'únic capaç de calmar el dolor de l'últim zarevich de Rússia, Alekséi Nikoláyevich Románov, hemofílic descendent de la reina Victoria.

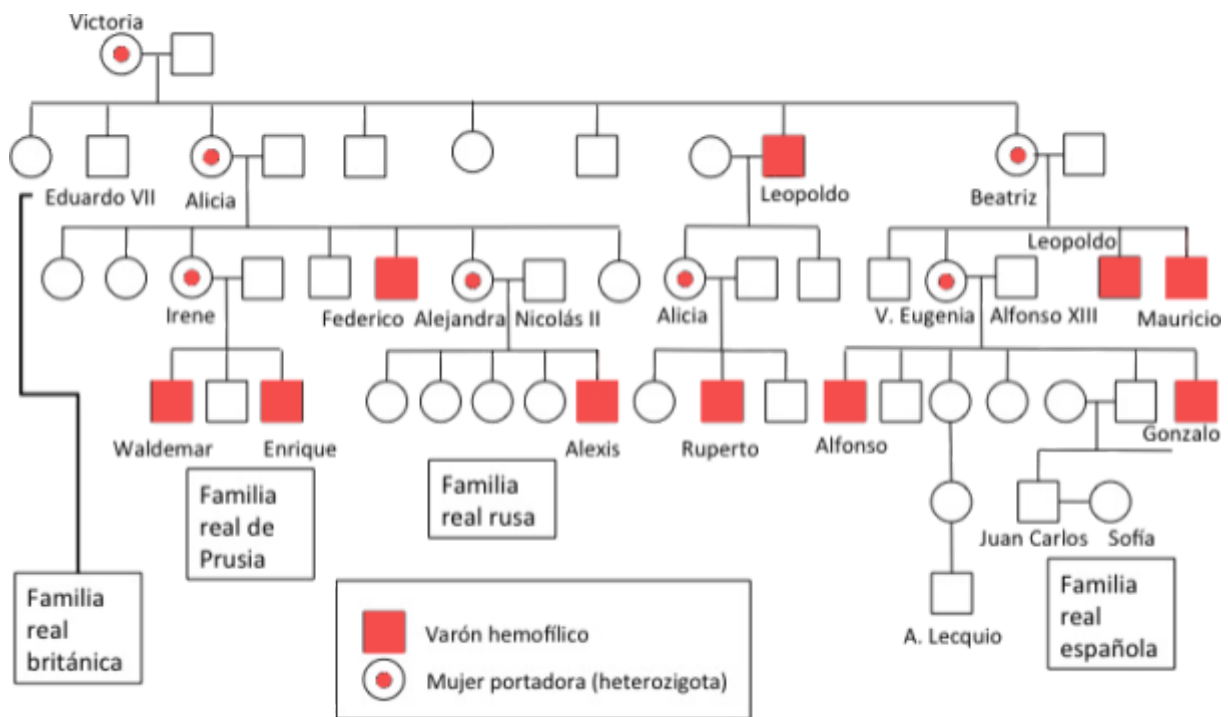


Figura 1. Pedigri de l'herència hemofílica a la reialesa europea

Les prometedores investigacions en profilaxis dutes a terme a Suècia l'any 1958, i el descobriment dels factors de coagulació una dècada després, van significar una revolució en quan al tractament de l'hemofília. Malgrat això, tot aquest entusiasme es va veure enfosquit a causa de la infecció massiva pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) que va infectar al 80-90% dels pacients d'hemofília A tractats amb concentrats de factors de coagulació entre els anys 1979-1985.

Els concentrats de FVIII es fabriquen a partir de grans mescles de plasma procedents de donants, però en aquell temps no passaven per un filtre contra agents infecciosos adequat, ni eren esterilitzats exhaustivament. La descoberta l'any 1989 de l'hepatitis C (VHC) va confirmar que la majoria de pacients hemofílics també hi havien estat exposats. Amb la introducció de processos d'esterilització i filtració estrictes del plasma, juntament amb la tria de donants i la realització de proves serològiques de molt alta sensibilitat, no s'ha tornat a identificar cap transmissió viral com a conseqüència del tractament substitutiu amb factors.

1.2 Què és l'hemofília?

El nostre organisme disposa d'un sistema de seguretat molt complex, que ens permet aturar hemorràgies i reparar lesions en els vasos sanguinis, la comprensió del qual és vital per a entendre com funciona i afecta al cos humà l'hemofília. Així doncs, és essencial saber com actua aquesta mecanisme abans d'intentar reparar-ne allò que no funciona.

Cascada de la coagulació

Tot comença amb la lesió d'un vas sanguini, ja sigui un tall o un cop, que fa que les seves parets es contraguin per a limitar el flux de sang a l'àrea danyada. Ràpidament, les plaquetes de la sang s'adhereixen a la regió afectada, i s'aglutinen per a formar un tap plaquetari que aturi l'hemorràgia. És aquí on comença la ruta enzimàtica que coneixem com a cascada de la coagulació, l'enorme i complex mapa d'on deriven la gran majoria de coagulopaties. Els factors de coagulació, que junts formen la cascada, són proteïnes que circulen pel torrent sanguini en gran nombre sense estar activades. Quan un vas sanguini pateix una lesió, s'activen en un ordre específic, treballant juntes en una sèrie de reaccions químiques complexes per a formar un coàgul de fibrina que actuï com una xarxa contra el sagnat.

Aquest procés representat en forma de cascada (com mostra l'esquema de la pàgina següent) es divideix en dues vies, intrínseca i extrínseca, formades per factors que alhora n'activen d'altres. En un correcte funcionament, ambdós vies s'uneixen formant la Via Comú, obtenint com a resultat un polímer de fibrina entrecreuada, formadora del coàgul. La baixa concentració de tan sols un dels factors o que directament no hi sigui, és suficient per a parar tota la cascada, amb les greus conseqüències que això implica. Per tant, el correcte funcionament de tots i cadascun dels factors es imprescindible per al bon funcionament de l'hemostàsia (aturar l'hemorràgia).

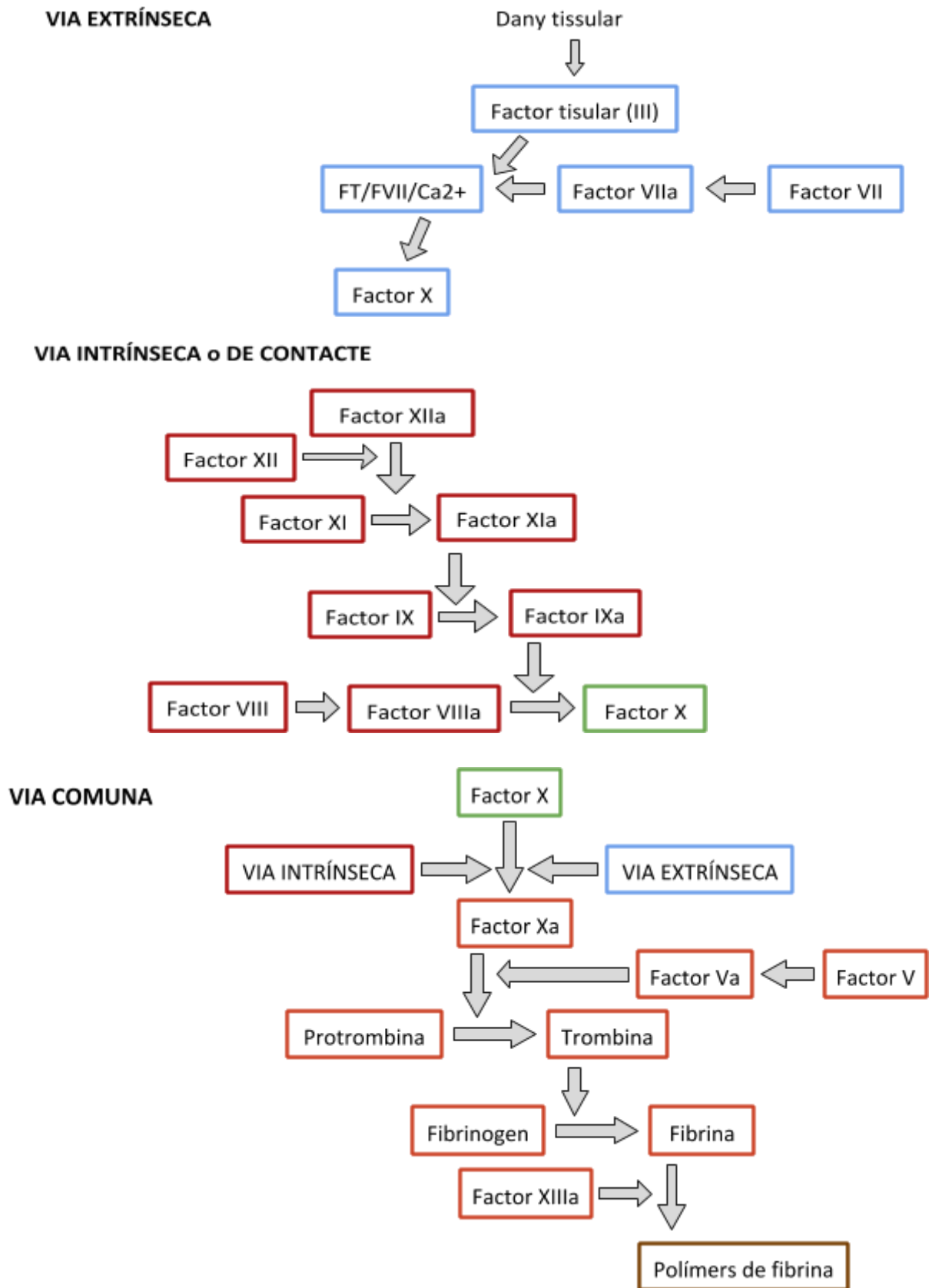


Figura 2. Esquema de la cascada de la coagulació

L'hemofília, per tant, és causada per la carencia variable d'activitat en el factor VIII, el factor IX o el factor XI (a partir d'ara abreuiats FVIII, FIX i FXI) del sistema de coagulació en els tipus d'hemofília A, B i C respectivament. Aquestes deficiències s'identifiquen en anomalies al gen F8 (Xq28) o F9 (Xq27.1), encarregats de la síntesi de FVIII i FIX al fetge (en el cas de l'hemofília C, la síntesi de FXI és controlada per més d'un gen). Quan un d'aquests factors proteics falla, la cascada s'interromp i el coàgul es forma molt més lentament, provocant una tendència hemorràgica principalment a nivell muscular i articular, que es produeixen de forma espontània o davant del més mínim traumatisme.

A l'hora de classificar-la, l'hemofília és una coagulopatia generalment congènita (que existeix des del naixement), monogènica (causada per l'alteració d'un sol gen) i hereditària, que es transmet seguint els clàssics patrons mendelians. Al tenir una base genètica lligada al cromosoma X, les hemofílies solen afectar als homes, mentre que les dones solen ser portadores silencioses (o malaltes en el cas de presentar ambdós cromosomes X afectats). L'hemofília de tipus C, a diferència de les altres, s'hereta de forma autosòmica recessiva (independentment del sexe l'individu ha de rebre el gen mutat d'ambdós pares per a transmetre la malaltia) fent que la puguin patir tant homes com dones.

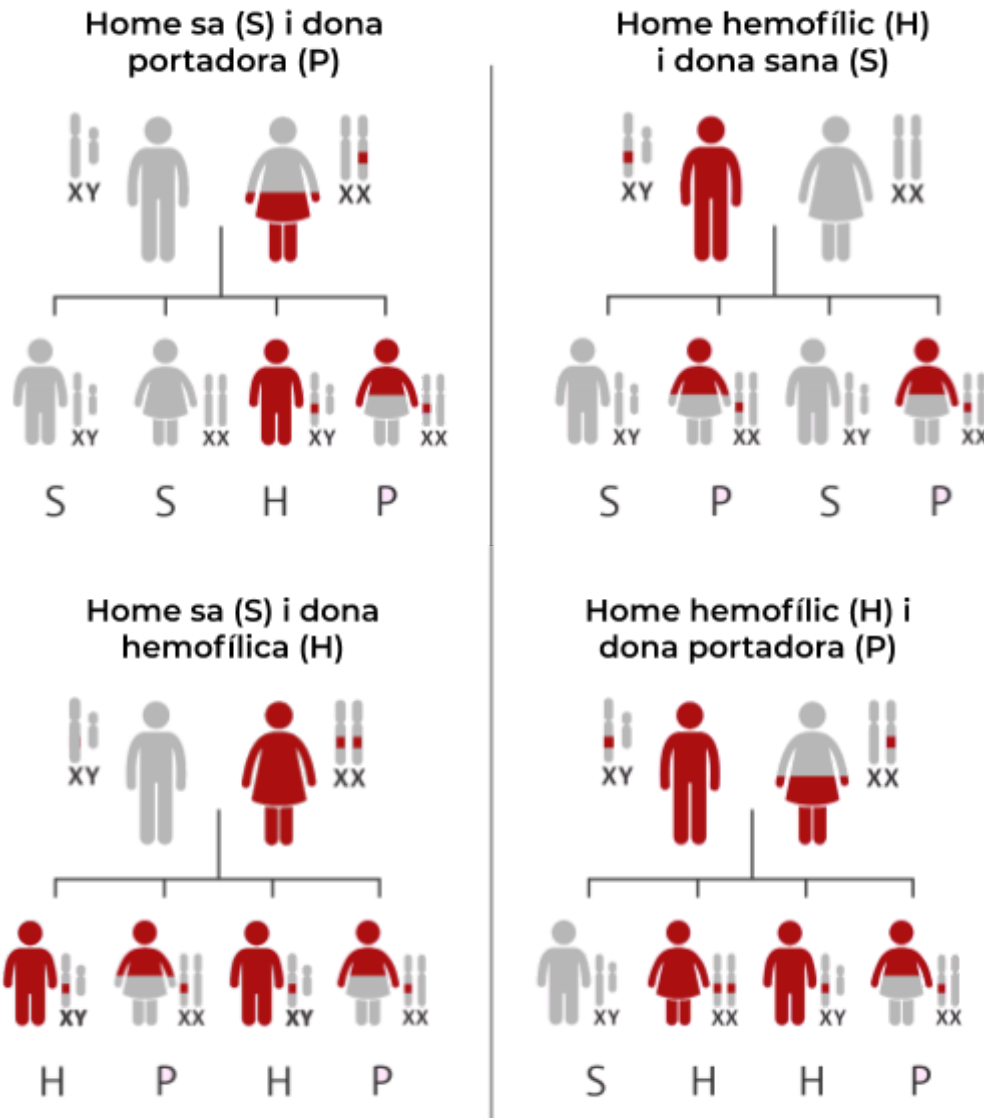


Figura 3. Esquema de l'heretabilitat genètica de l'hemofília

1.3 Forma clínica

Les hemofílies es classifiquen en lleu, moderada i greu en base als nivells residuals d'activitat coagulant del factor problemàtic en el plasma dels pacients. La concentració d'aquests factors està directament relacionada amb el risc d'hemorràgia, i en absència de tractament profilàctic un pacient hemofílic greu pot experimentar entre 20 i 40 sagnats anuals, principalment articulars.

- L'expressió clínica de l'hemofília A és heterogènia i variable, i se'n determina la gravetat (molts cops referida com a títol) a partir del nivell de FVIII deficient.

Taula 1. Forma clínica de l'HA

Forma clínica	Nivells de FVIII deficient	Hemorràgies	Detecció
Greu	≤1% del valor normal	Esponatànies	Primera infància (fins i al tot part)
Moderada	2 - 5%	A vegades esponatànies Post-traumatismes menors	Infància - adolescència
Lleu	6 - 40%	Post-traumatismes greus Post-quirúrgiques	A vegades desapercebuts fins a l'edat adulta
Nivells baixos de FVIII	>40%	Traumatisme important o cirurgia	Afecta també a portadores

- L'hemofília B en un individu no tractat es caracteritza per sagnats prolongats causats per lesions, extraccions dentals, cirurgies o resagnats després d'haver parat el sagnat inicial. En l'HB greu, l'hemartrosi esponatània (sagnat en l'espai articular) constitueix el 80% dels episodis hemorràgics. De la mateixa manera, el seu títol es determina a partir del nivell de FIX deficient del pacient.

Taula 2. Forma clínica de l'HB

Forma clínica	Nivells de FIX deficient	Hemartrosis	Edat diagnòstic
Greu	<1%	Sempre	0-2 anys
Moderada	1 - 5%	Ocasional	4-6 anys
Lleu	6 - 40%	Poc comú o nul·la	Joves o adults Segons història clínica
Nivells Baixos	>40%	Nul·la	Segons història clínica

1.4 Dades i percentatges de la població afectada

La Federació Mundial d'Hemofília (WFH) valora el nombre d'afectats mundialment en unes 400.000 persones, el 85% corresponent a casos d'hemofília A, tot i que probablement les dades estiguin infravalorades degut a la falta d'informació en països poc desenvolupats. En l'enquesta més recent duta a terme en 111 països l'any 2015, la WFH va fer recompte de 187.183 persones hemofíliques (151.159 de tipus A i 30.310 de tipus B) i 4.718 pacients amb HA amb inhibidors i 3.996 d'HB amb inhibidors (veure apartat 3. Hemofília amb inhibidor).

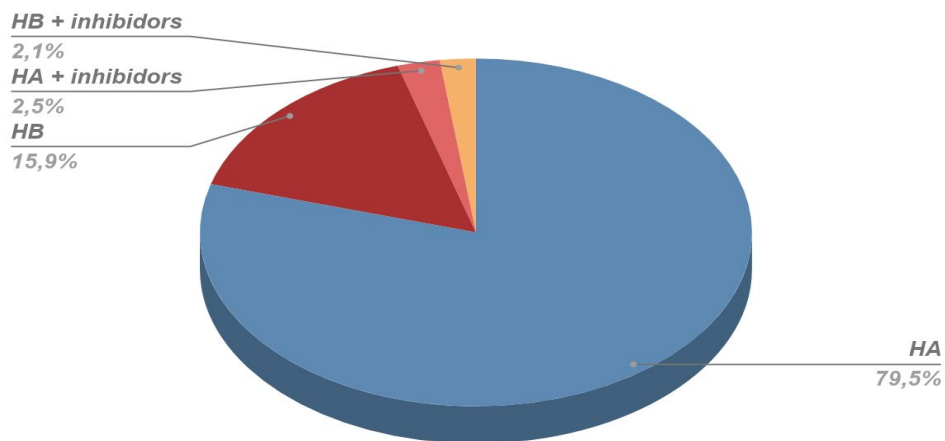


Figura 4. Percentatge de malalts d'hemofília per tipus

Tot i ser possiblement les més representatives dintre de les coagulopaties hereditàries hemorràgiques, les hemofílies es consideren una dolència rara debut a la seva baixa freqüència d'aparició, amb una prevalència de 1/5000 homes en l'hemofília A i 1/30000 per a l'hemofília B.

Els gens F8 i F9 presenten una alta propensió a patir mutacions espontànies, la qual cosa explica que fins a un 30% dels casos no presentin antecedents familiars. Aquesta absència d'heretabilitat ha anat augmentant en els últims temps a causa de diversos factors: s'aprecia una disminució dels casos de transmissió familiar degut a la reducció de la natalitat general, així com la millora de l'assessorament genètic de persones portadores i la reproducció assistida, que ha facilitat la selecció d'embrions sans. Per contra, els moviments migratoris

cap a països desenvolupats ha significat una influència positiva en la conservació de la transmissió familiar. S'estima que actualment els casos esporàdics d'HA ja suposen un 50% del total de l'afectació, tot i que en el 82% dels casos és possible detectar portadores desconegudes, de fins a dos generacions anteriors.

2. Diagnòstic de l'hemofília

2.1 Diagnòstic de laboratori

El diagnòstic d'hemofília s'ha de sospitar sempre davant d'un sagnat inusual en un pacient baró, sobretot si és d'edat primerenca i mostra una clínica compatible amb l'expressió característica de la malaltia. A l'hora de fer el diagnòstic es tenen en compte tres factors: la història familiar, les proves sanguínies i els símptomes que apareixen.

Es comença amb la revisió de la història familiar, especialment de la família materna ja que podria haver-hi portadores desconegudes. De fet, en la majoria dels casos el pacient té antecedents familiars de diàtesis hemorràgica (predisposició genètica a patir-la), però és necessari recordar que actualment fins a un 50% dels casos són diagnosticats *de novo*. Això es deu a l'aparició de mutacions espontànies, un 25% dels casos d'hemofília A i B. Quan existeix un precedent generacional es recomana realitzar un test genètic, o bé si la mare és portadora, es poden realitzar proves durant l'embaràs a la sang fetal, una mostra del vel coriònic o del cordó umbilical del nounat. Per a nens o adults, el diagnòstic es fa analitzant mostres de sang per a detectar si la sang es coagula de forma adequada. Existeixen diferents tipus de proves de detecció:

- **Hemograma (CBC)**

Aquesta prova comú medeix la quantitat d'hemoglobina (el pigment dintre dels glòbuls rojos que transporta oxigen) així com la quantitat de glòbuls blancs i un recompte de plaquetes. El CBC és normal en pacients hemofílics, però si el pacient pateix episodis de sagnat inusualment abundants o sagna durant un temps prolongat, l'hemoglobina pot aparèixer baixa.

- **Temps de protrombina (TP)**

Aquesta prova mesura el temps que tarda la sang a coagular-se, observant la capacitat de coagulació dels factors de la vía extrínseca de la cascada. Per tant, si els nivells resulten ser

més alts del normal, significarà que la sang tarda més en formar un coàgul. Ara bé, com els factors deficients en l'hemofília (FVIII, FIX i FXI) són a la via intrínseca, el TP serà normal en un hemofílic. Es medeix en segons, i la majoria de vegades els resultats es donen en el que es coneix com a INR (*ratio* internacional normalitzat). Si el pacient no està en tractament anticoagulant amb Warfarina o Sintrom, el resultat en segons serà entre 11 i 13.5, o un INR d'entre 0.8 a 1.1. Resultats superiors a aquests poden significar un trastorn hemorràgic, una dolència al fetge o nivells molt baixos de vitamina K.

- **Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)**

Aquest assaig medeix l'eficàcia de les via intrínseca i la comuna, és a dir, dels factors VIII (8), IX (9), XI (11) i XII (12). Un TTPa normal oscila entre els 20-40 segons, i els resultats d'aquesta prova mostraran un temps de coagulació marcadament prolongat en persones amb hemofília A o B. A continuació es descriu molt breument el plantejament i els resultats de la determinació de TTPa que vaig realitzar durant l'estiu al laboratori d'hemostàsia de l'Hospital Arnau de Vilanova. (informe de lab. complet a l'annex A)

Hipòtesis i plantejament de l'experiment

L'experiència consisteix en la determinació, de forma manual, del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) de mostres de sang de 3 pacients hemofílics diferents, i d'una mostra de sang sana que servirà de referència i grup de control. La sang de pacient hemofílic és posteriorment corregida amb plasma amb nivells de FVIII normals, amb l'objectiu de comprovar la nostra hipòtesis inicial *"Poster la sang de pacient hemofílic té un TTPa marcadament més prolongat que la mostra de sang de control"* i determinar-ne el causant.

Comentari i discussió dels resultats

Un cop acabat l'experiment i la correcció de les mostres hemofíliques, els resultats obtinguts van ser els que segueixen:

	Mostra sana (grup control)	Mostra hemofílica	M. Hemofílica corregida
Índex de referència	20-40s	+40s	20-40s
Sèrie 1	34.5s	75.0s	37.3s
Sèrie 2	29.7s	72.2s	35.8s
Sèrie 3	31.5s	74.5	36.0s
Resultat final (mitjana)	31.9s	73.9	36.5

Podem considerar, en base als valors experimentals obtinguts, com a correcta la hipòtesis inicialment plantejada. Havent controlat la resta de variables, els resultats mostren una clara diferència, tardant de mitja 42 segons més en les mostres de pacients hemofílics respecte al grup de control sa, i que representa un augment del TTPa del 231%. Per a evidenciar que aquest perllongament es deu a la deficiència de FVIII, en afegir plasma amb nivells de FVIII normals a una mostra del mateix donant hemofílic, aconseguim restaurar l'hemostàsia habitual.

2.2 Diagnòstic genètic

El diagnòstic genètic de l'hemofília és un front enorme que àmpliament donaria per a dedicar-hi un treball a part, i alhora no li pertoca a un metge conèixer els detalls més tècnics de les mutacions sinó quin és el seu fenotip. És per aquesta raó que se'n parlarà breument, i des del punt de vista mèdic i no d'un genetista.

L'hemofília es manifesta, genèticament, en forma de mutacions o alteracions del material genètic que provoquen l'absència o disfunció de les proteïnes de la cascada de la coagulació. El seu diagnòstic consisteix en la identificació d'aquestes anomalies en el codi genètic, i per a fer-ho, s'utilitzen estudis de lligament: s'estudien certs marcadors genètics polifòrmics propers als gens responsables de la malaltia, que permeten relacionar determinats gens de la família estudiada amb la manifestació de l'hemofília.

Centrant-nos en l'hemofília A, el gen responsable de la síntesi de FVIII es troba a la banda distal al braç llarg del cromosoma X. Té un tamany considerable (186 kilobases), raó per la qual exhibeix una gran tendència a presentar mutacions i anomalies. La inversió de l'intró 22 (IVS-22), el fragment més extens del gen F8, és l'alteració més freqüent en l'hemofília A (un 50% dels casos d'hemofília A severa). La inversió de l'intró 1 (IVS-1), el segon més freqüent, també té un gran tamany i presenta seqüències repetides fora del gen que faciliten la seva aparició per un mecanisme similar al de l'IVS-22, tot i ser 10 vegades menys comú. Les tècniques necessàries per a detectar aquestes mutacions no requereixen de seqüenciació i poden ser realitzades de forma molt més ràpida que fins fa uns anys. Per a la resta d'anomalies, és necessari determinar i seqüenciar la composició del gen del factor de coagulació en el malalt i comparar-la amb una seqüència normal per a identificar les mutacions presents. Així doncs, les alteracions genètiques ordenades per freqüència són:

1. IVS-22 (45-50% dels casos)
2. IVS-1 (2-5% dels casos)
3. Grans delecions d'un o més exons (5-10% dels casos)
4. Duplicacions d'exons i mutacions puntuals (els casos restants)

La taula següent mostra la relació genotip/fenotip en HA, és a dir, la relació entre les anomalies genètiques i l'expressió clínica de l'hemofília que causen.

Taula 3. Relació genotip/fenotip en HA

Mètode	Mutacions detectades	en HA greu	en HA moderada o lleu
Anàlisis directe	IVS-22	48%	0%
	IVS-1	3%	0%
Cerca de mutacions o seqüenciació del gen F8	Variants en la seqüència del F8	43%	98%
Anàlisis de deleccions	Deleccions del gen F8 i grans deleccions	6%	<1%

3. Hemofília amb inhibidor

3.1 Concepte d'inhibidor

Quan pensem en un tractament per a l'hemofília, una tendència hemorràgica causada per la deficiència de factors de coagulació, el tractament substitutiu amb concentrats de factors de coagulació apareix com la millor opció per a corregir-ho i obtenir una hemostàsia adequada.

No obstant, avui en dia l'aparició d'anticossos inhibidors que actuen contra el FVIII o el FIX representa una de les complicacions més greus i problemàtiques que es poden donar, i el major repte per a un tractament estable. Les dades recollides entre pacients amb hemofília A greu mostren una incidència d'entre el 25-44%, tot i que la prevalència es situa al 12% debut al caràcter transitori d'aquests inhibidors. L'afectació és molt menor en l'HB amb taxes per sota del 5%, i per això em centraré principalment en l'HA. Cal destacar que l'aparició d'inhibidors no tan sols condiciona la qualitat de vida del pacient, sinó que també té importants conseqüències socioeconòmiques a causa de l'elevat preu del tractament i la inducció a la immunotolerància (IIT).

Definim de forma general un inhibidor com un anticòs IgG (Immunoglobulina G) amb una alta afinitat i de naturalesa policlonal, que afecta al FVIII o FIX de la coagulació. Els inhibidors són classificats com d'alta o baixa resposta en funció de la resposta immune que demostra el pacient després de l'administració de factors. Per tant, com menys concentració de FVIII hi hagi després de la injecció, més factor haurà estat inhibit i per tant més greu serà la complicació. El nivell o títol de l'inhibidor es mesura amb Unitats Bethesda (UB) i actualment la Societat Internacional de Trombosis i Hemostasia defineix un inhibidor d'alta resposta com aquells amb nivells superiors a 5 Unitats Bethesda (UB) i una ràpida resposta anamnèsica després de l'administració de factor. En contra, se'n diu de baixa resposta als inhibidors amb menys de 5 UB i absència de resposta anamnèsica.

L'etiopatogènia de l'hemofília, i en concret els factors que influeixen en l'aparició d'inhibidors, és un dels camps en el que es centra la investigació sobre l'hemofília. Entendre com intervéne l'edat, el tipus i intensitat del tractament, i aspectes genètics com l'origen

ètnic o certes mutacions, és essencial per a comprendre el funcionament dels inhibidors i erradicar-los. (més informació sobre la influència d'aquests factors al Annex B)

3.2 Diagnòstic, tractament i seguiment d'un pacient amb HA + inhibidors

La primera sospita de la presència d'inhibidors en un pacient es té sempre desde el punt de vista clínic, al observar un canvi en la resposta del pacient al tractament substitutiu. Es precisen de proves de laboratori per a confirmar-ho i existeixen diferents tests per a quantificar aquest inhibidor, sent el més usat el mètode Bethesda. És precisament el test Bethesda una de les pràctiques que vaig poder veure durant l'estiu al laboratori d'hemostàsia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova (HUAV). L'informe següent recull el procediment i resultats de la pràctica al laboratori, així com la valoració del seguiment durant 5 mesos a un pacient hemofílic amb inhibidors actualment tractat a l'HUAV.

Test Bethesda

Dintre de les proves de diagnòstic que tracten sobre hemofília, i en concret quan parlem d'inhibidors, el test Bethesda és una de les més complexes i lentes. Consisteix en el següent procés:

- Primerament necessitem un control (pool als resultats), fet a partir de mostres de FVIII de valor conegut, o plasma calibrador de la màquina (amb una concentració de FVIII propera al 100%). Es dilueix aquest control amb un buffer semblant a l'aigua destil·lada anomenat Imidazol.
- A continuació, s'afegeixen a la dissolució mostres sanguínies seriades del pacient, cadascuna menys concentrada que l'anterior. Diluint el control de FVIII inicial amb la sang del pacient, els inhibidors del FVIII que conté faran que la concentració d'aquest factor disminueixi. No obstant, a cada dissolució menys concentrada de sang del pacient, al reduir-se la concentració d'inhibidors el nivell d'FVIII inhibat baixarà, tal i com es pot observar en l'increment de FVIII mesurat en els resultats.

- A partir d'aquí s'obté el nivell de FVIII residual. Els resultats vàlids han de trobar-se entre 50-75% (agafant sempre com a definitiu el més proper a 50), i si el valor de factor residual és inferior a 25 s'ha de realitzar més dilucions. S'ha de tenir en compte que quan es porten moltes dissolucions, la concentració de FVIII és tant baixa que supera el límit de sensibilitat de la màquina, i per tant es pot observar algun error de mesura.
- Finalment, a partir d'un complex algoritme que estudia l'increment de FVIII residual i FVIII medit entre les diferents dissolucions, se n'obté el nivell de gravetat en UB (unitats Bethesda). La tècnica es repeteix en cada control de pacient per a comprovar l'evolució del tractament.

Seguiment a un pacient HA + inhibidors

Per a exemplificar el procés descrit, i veure de forma aplicada a la realitat el funcionament del test Bethesda, les següents taules mostren els resultats obtinguts en un pacient varó d'edat adolescent amb HA de títol greu i inhibidors del FVIII.

Test Bethesda - Estudi inhibidor FVIII				Prova 1	03/07/19
Mescla 1:1 de:	% FVIII mesurat	% FVIII residual	UB per dissolució	multiplicar per factor de dilució	Unitats Bethesda
POOL/DIL FACTOR	41,9	-	-	-	-
POOL/PAC	5,1	12,17	3,038	1	3,038
POOL/PAC 1:2	14,4	34,36	1,540	2	3,082
POOL/PAC 1:3	16,4	39,14	1,353	3	4,060
POOL/PAC 1:4	25,1	59,90	0,739	4	2,957
POOL/PAC 1:5	-	-	-	5	-
POOL/PAC 1:10	-	-	-	10	-
POOL/PAC 1:20	-	-	-	20	-

El resultat del primer test (destacat en groc), fet a l'agost del 2019, va ser d'aproximadament 3 UB. El primer test Bethesda d'un pacient acostuma a ser el més llarg, arribant normalment a la proporció 1:20 fàcilment. No obstant, en obtenir un valor de FVIII residual proper a 50 (59,90%) el test es va aturar aquí. S'ha de tenir en compte que és un procediment molt lent i tediós i un cop s'obté un resultat vàlid i es tenen 3 o 4 valors per a comparar-los, no se'n fan més.

Com el resultat obtingut (2,957) es menor de 5 UB, es classifiquen com a inhibidors de baixa resposta. En un cas així, el tractament a seguir per a eliminar els inhibidors es coneix com a IIT (inducció a la immunotolerància). És similar a la reducció de la sensibilitat a les al·lèrgies, i de forma simplificada consisteix en administrar injeccions repetides (normalment diàries) del factor de coagulació inhibit, en aquest cas FVIII, amb l'objectiu que el sistema immunitari del malalt es fagi tolerant o receptiu al factor.

Test Bethesda - Estudi inhibidor FVIII				Prova 2	5/12/19
Mescla 1:1 de:	% FVIII mesurat	% FVIII residual	UB per dissolució	multiplicar per factor de dilució	Unitats Bethesda
POOL/DIL FACTOR	42,3	-	-	-	-
POOL/PAC	30,1	71,15	0,490	1	0,491
POOL/PAC 1:2	33,8	79,90	0,323	2	0,647
POOL/PAC 1:3	38,9	91,96	0,120	3	0,363
POOL/PAC 1:4	38,6	91,25	0,132	4	0,529
POOL/PAC 1:5	-	-	-	5	-
POOL/PAC 1:10	-	-	-	10	-
POOL/PAC 1:20	-	-	-	20	-

El segon test, del desembre del mateix any, és el producte de 5 mesos en tractament d'IIT. Comparant els dos tests podem observar com, després de la IIT, el nivell de FVIII mesurat en la primera dissolució passa de 5% a 30%. La mateixa tendència es repeteix en les següents dissolucions, on l'inhibidor cada cop més diluït afecta menys al FVIII. Cal destacar que el

nivell d'UB sol baixar molt ràpidament durant les primeres setmanes d'IIT, i en comparació es tarda molt més a aconseguir valors definitius de 0 UB. Es considera com a resolta la complicació un cop s'obtenen valors per sota de les 0,4 UB, així que en vista dels resultats ($0,491 > 0,4$) es decideix no treure al pacient de la IIT.

4. Tractament

4.1 Tipus de tractament

Tot i que actualment no existeix cap tractament curatiu per a l'hemofília s'ha avançat molt en el camp del tractament i avui en dia és molt efectiu i permet al pacient dur una vida relativament normal. La solució que s'ha seguit fins ara de forma estandarditzada per a corregir la tendència hemorràgica dels pacients hemofilics és el tractament substitutiu. Aquest consisteix en la injecció intravenosa de concentrats de factors de coagulació, abreviats CFC, per a corregir el factor deficient o nul. En quant a la periodicitat d'injeccions de CFC, distingim entre el tractament a demanda i la profilaxis. El tractament a demanda es dona un cop s'ha produït la ferida o hemorràgia, on s'administra CFC en la dosi i freqüència necessàries per a parar el sagnat.

La profilaxis, que significa tractament preventiu, consisteix en la injecció periòdica de CFC per a evitar hemorràgies. Va sorgir a partir de l'observació de que persones amb hemofília lleu o moderada (amb nivells de coagulació $>1\%$) rarament presenten hemorràgies espontànies. Es va arribar a la conclusió que si eren capaços de mantenir els nivells de FVIII o FIX per sobre d'aquest 1% mitjançant injeccions periòdiques, podien reduir dràsticament el risc hemorràgic i prevenir lesions musculars i articulars. És important destacar que la profilaxis en cap cas ajudarà a reparar articulacions ja danyades, pero reduirà l'avanç del dany i li permetrà participar de forma més activa en la seva vida quotidiana, millorant-ne la seva qualitat.

4.2 CFC

Els concentrats de factors de coagulació (CFC) són avui en dia el tractament estàndard per a l'hemofília. Actualment existeixen dos tipus de CFC: els de vida mitja estàndard (SHL, de l'anglès Standard Half-Life) i els de vida mitja prolongada o EHL (en anglès Extended Half-Life). Dins dels concentrats SHL, diferenciem entre els d'origen plasmàtic i els recombinants:

- Els concentrats d'origen plasmàtic (pdFVIII) s'obtenen fraccionant, purificant i sometent el plasma a tècniques exhaustives d'inactivació viral i patògena. La majoria contenen una quantitat elevada d'albumina, utilitzada com a estabilitzant. La qualitat i seguretat del concentrat final recau en la suma de diverses etapes, com la selecció de donants, l'anàlisi del plasma i el filtre contra infeccions.
- Els concentrats d'origen recombinant (rFVIII) són produïts, en canvi, mitjançant cèl·lules animals (generalment rosegadors) a les quals s'hi ha introduït el gen humà del FVIII. Aquestes es multipliquen per a obtenir un banc de cèl·lules, i s'incuben en un medi especial per a formar FVIII o IX depenent de l'hemofília que es busqui tractar. El factor s'aïlla, es purifica i es tracta per a la inactivació viral (veure fig.5). Depenent del procés de producció utilitzat, poden contenir petites quantitats de proteïna i ADN de la cèl·lula hoste, així com traces d'immunoglobulina. Actualment i per això, es tendeix a utilitzar medis de cultiu sense proteïnes d'origen humà o animal, i a substituir l'albumina humana per sacarosa com a estabilitzant del concentrat final.

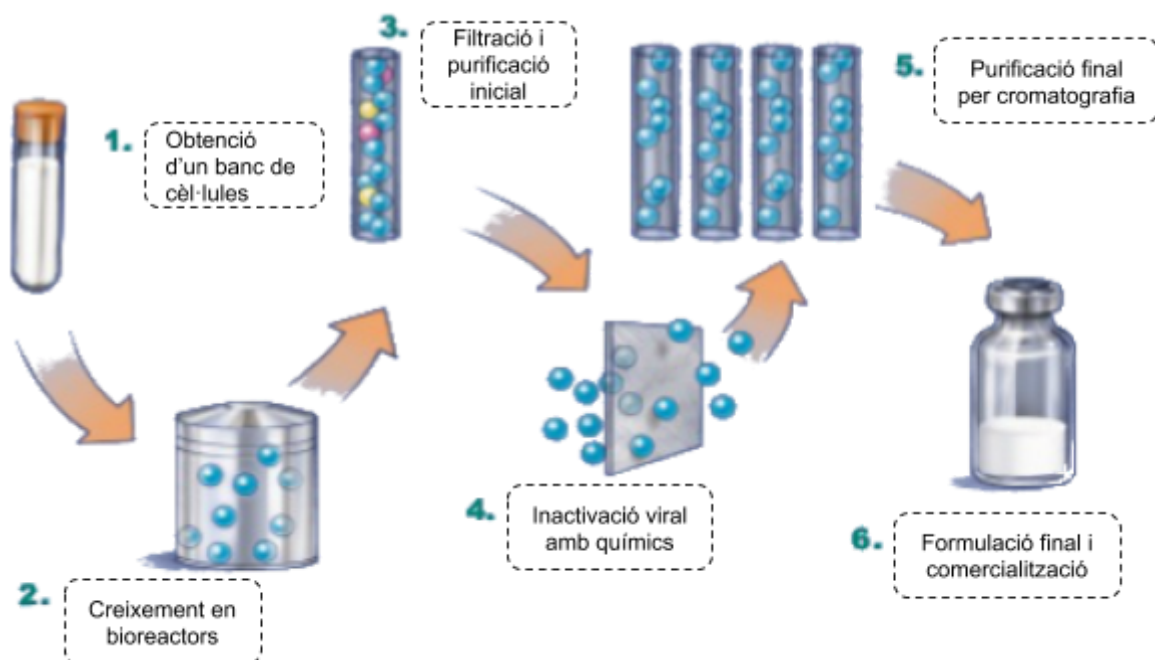


Figura 5. Procés d'obtenció de CFC d'origen recombinant

El desenvolupament dels concentrats EHL ha significat un notable avenç en quan a la millora i practicitat del tractament. El tractament amb concentrats SHL, amb una vida mitjana d'un 8-12 hores, obligava a sotmetre's a entre 156 i 209 injeccions intravenoses a l'any. Els EHL, en canvi, presenten una millora en la seva farmacocinètica que augmenta la seva vida mitja, i conseqüentment un rati d'aparició d'inhibidors més baix. Al veure's reduïda la freqüència i intensitat del tractament, factor que influeix en l'aparició d'inhibidors, el nombre de pacients afectats també disminueix. Cal destacar que un 30% dels pacients en tractament amb concentrats SHL presenta a més de la malaltia un quadre amb inhibidors.

4.3 Agents bypass i tractament d'inhibidors

En els últims anys el camp de l'investigació i la teràpia en pacients amb hemofília ha viscut un avenç sense precedents, amb tractaments més eficaços, més accessibles, i que redueixen significativament l'impacte que suposa l'hemofília en la vida quotidiana dels qui la pateixen. En el cas de l'hemofília amb inhibidor, la complicació més severa de la malaltia, el desenvolupament i accés al tractament amb agents baipàs o BPA (de l'anglès bypass) ha significat una revolució en el maneig de la malaltia, al utilitzar un mecanisme d'acció molt enginyós diferent als coneguts fins ara, que permet una hemostàsia igualment efectiva.

La idea en que es basen els BPA és realment sencilla, i igualment enginyosa donada la naturalesa del problema que ataca. Al igual que un baipàs coronari desvia o crea un nou camí en una artèria bloquejada fent que la sang segueixi arribant al cor, els BPA utilitzen diferents tècniques per a sortejar la deficiència d'un dels factors de la cascada de la coagulació i així obtenir una hemostàsia normal. A part, tot i que l'expectativa de vida dels pacients amb inhibidors ha estat prolongada notablement gràcies al tractament actual, en els resultats publicats en un estudi recent un 34% dels estudiats presentava a part d'inhibidors, ansietat o depressió, sovint agreujada pel major dolor i morbiditat que comporta la dolència. És per això que avui en dia la qualitat de vida és considerada com un aspecte fonamental i un objectiu terapèutic indubtable.

En el següent apartat es descriu el funcionament i mecanisme d'acció de tres dels fàrmacs (CCPa, rFVIIa i Emicizumab) basats en el mètode del baipàs de factors, comparant la seva

eficàcia clínica i tots els aspectes que comporta. Les fonts utilitzades per a l'estudi, totes citades a la bibliografia, provenen de les publicacions i investigacions d'equips de recerca amb cooperació tant de centres de salut com laboratoris farmacològics d'arreu del món.

4.3.1 CCPa (FEIBA)

El CCPa (Concentrat del Complex Protrombínic Activat) comercialitzat com a FEIBA, és un dels agents disponibles actualment per a la prevenció (profilaxis) i el tractament d'episodis hemorràgics aguts en HA i HB. S'obté a partir del fraccionament del plasma humà, i està compost per diversos factors coagulants dependents de la vitamina K.

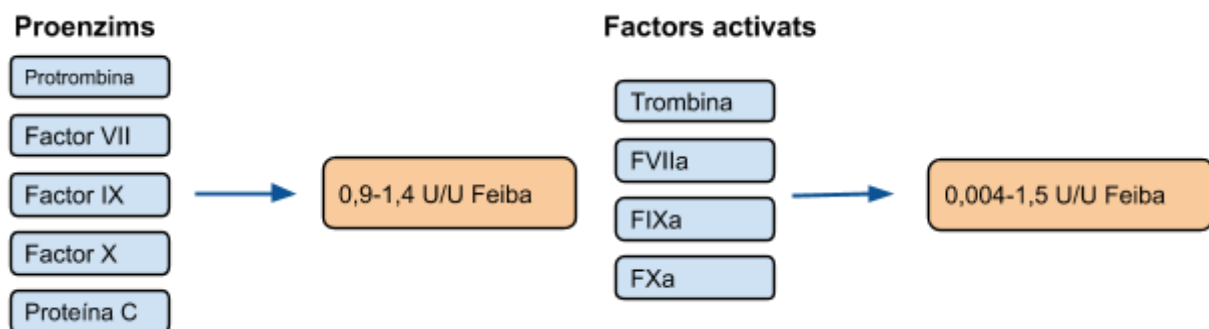


Figura 6. Components actius de FEIBA

Debut a la seva composició multifactorial i complexa, el mecanisme d'acció de FEIBA ha estat difícil de dilucidar, i molts dels seus aspectes estan parcialment definits. No obstant, es considera principalment relacionat amb l'increment de l'activitat del complex protrombinasa, l'encarregat de transformar la protrombina a trombina.

L'eficàcia per al control d'episodis hemorràgics de FEIBA supera el 80%, i l'índex d'episodis trombòtics derivats del seu ús representa el 0-2.9% dels casos, similar a la resta de BPA i sempre en pacients amb factors de risc. En un dels estudis més nombrosos, es descriu l'experiència i utilització de FEIBA en un total de 433 episodis hemorràgics en 60 pacients amb hemofília i inhibidors. Es considera la resposta, d'acord amb els nivells estandaritzats, com a bona o excel·lent en més del 81% dels sagnats, amb dosis d'entre 65-100 U/Kg cada 6-12 hores. El tractament amb FEIBA va aconseguir controlar el 88% dels episodis en tan sols 72 hores, i en el 52% dels casos l'hemostàsia es va restablir amb una única injecció de FEIBA.

Cal destacar que ha obtingut també resultats molt favorables tant en profilaxis com en el tractament d'hemartrosis, demostrant una reducció del 50% en el sagnat general.

4.3.2 rFVIIa (NOVOSEVEN)

L'utilitat del rFVII activat (r d'origen recombinant) com a agent en el tractament de pacients hemofílics amb inhibidors va ser primer postulada en descobrir que aquest no podia ser inactivat per l'antitrombina en circulació, i la possible relació entre la seva concentració i l'eficàcia dels ja esmentat CCPas. El rFVIIa (comercialitzat NOVOSEVEN) funciona produint una activació del FX a través del complex FT/FVIIa, en els pacients incapaços per l'existència d'inhibidors d'iniciar l'activació del FX per la via intrínseca a través del complex FIXa/FVIIIa. Per tant, sorteja els factors FVIII i FIX, un d'ells inhibit, permeten el flux de la cascada de coagulació. El següent esquema exposa de forma més visual el mecanisme d'acció de rFVIIa:

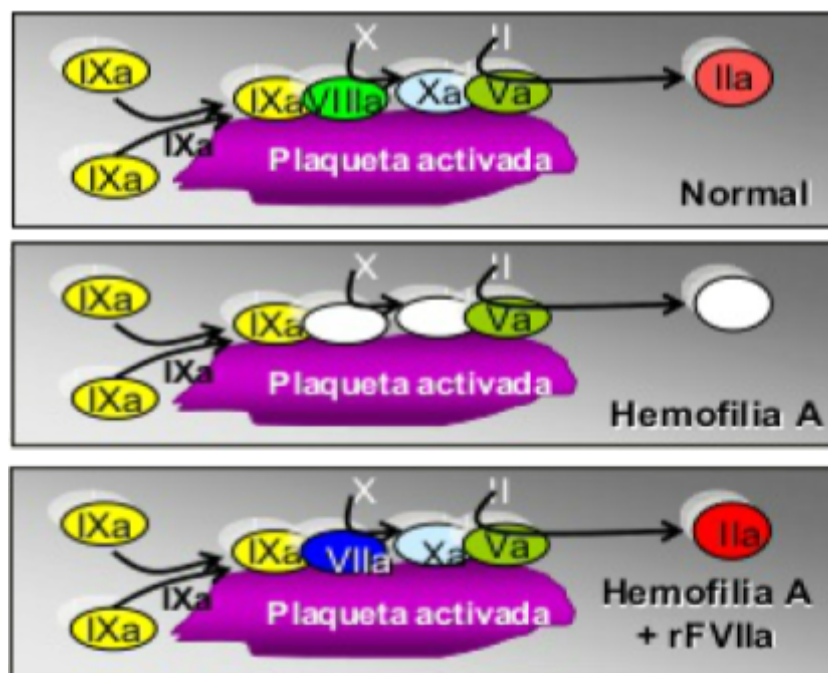


Figura 7. Mecanisme d'acció de rFVIIa

Nombrosos estudis corroboren l'eficàcia del rFVIIa en pacients amb hemofília i inhibidors, incloent-hi hemartrosis, hematomes musculars i en la profilaxis del sagnat quirúrgic, amb una eficiència del 80-90%, i el seu ús rarament s'associa amb episodis trombòtics.

Comparació eficàcia clínica FEIBA i NOVOSEVEN - FENOC

L'objectiu de l'informe FENOC fou el de comprovar l'equivalència del fàrmac BPA FEIBA i NOVOSEVEN, i analitzar i comparar la seva eficàcia clínica en pacients amb HA i inhibidors del FVIII. Amb un disseny aleatoritzat i creuat, els pacients rebien una dosi de FEIBA (75-100 UI/kg) o dos dosis de rFVIIa (90-120 µg/kg) amb un interval de 2 hores per cada injecció. Tot i que la variable a estudiar és la resposta passades 6 hores, el pacient va ser evaluat cada 2, 6, 12, 24, 36 i 48 hores.

Hores després de la injecció	FEIBA %	NOVOSEVEN %	Interval d'eficàcia
2	75.0	60.4	0.06 - 29.72
6	80.9	78.7	-2.73 - 25.47
12	80.0	84.4	-11.92 - 16.37
24	95.2	85.7	-4.75 - 14.28
36	100.0	90.2	-1.45 - 16.09
48	97.6	85.4	-4.48 - 9.36

Com els resultats indiquen, a les 6 hores l'eficàcia de FEIBA va ser del 80,9% vers el 78,7% de rFVIIa. Tot i que la variable a estudiar són els resultats a les 6 hores, cal destacar que els percentatges es mantenen igualment semblants passades 12 hores de la infusió de BPA, però a partir d'aquí FEIBA demostra ser més eficient. Tot i que s'obtenen resultats molt similars en els dos BPA, el criteri preestablert d'equivalència no es compleix donat que l'interval d'eficàcia a les 6 hores (11,4-15,7) excedeix lleugerament el marge establert en ≤ 15%.

Es conclou que malgrat la seguretat i efectivitat dels dos fàrmacs en quant a tractament dels episodis hemorràgics en pacients amb inhibidor, alguns responen millor a FEIBA i d'altres a rFVIIa. La variabilitat d'eficàcia es deu a varies característiques que l'estudi no pot controlar, com ara la unió del factor amb la bicapa lipídica de les plaquetes, variacions en el nombre de plaquetes o l'augment de susceptibilitat d'aquestes per a unir-s'hi.

Anticoagulants naturals, factors protrombínics congènits o altres factors de coagulació poden influir també en el seu funcionament, i fins i tot s'han observat resultats notablement diferents depenent de l'origen ètnic del pacient. En resum, els dos agents es valen de diferents mecanisme d'acció i tenen farmacocinètiques diferents, així que és complicat establir una prevalença d'un sobre l'altre. No obstant, s'ha suggerit que FEIBA és preferible a rFVIIa en nens ja que les dosis tenen una vida mitja més prolongada, i per tant impliquen menys injeccions. Pel contrari, la facilitat de reconstitució i el menor volum i temps d'infusió són les avantatges de rFVIIa a tenir en compte.

4.3.3 Emicizumab

Emicizumab és un anticòs monoclonal biespecífic, dissenyat amb tecnologia d'ADN recombinant a partir de la línia cel·lular d'un ovari de hamster. Aquest fàrmac imita la funció que realitza el FVIII en la cascada de coagulació, capaç d'unir els factors FIXa i FXa creant un bypass per una via alternativa i obtenint una hemostàsia normal. Donat que no té una estructura relacionada amb el FVIII ni una seqüència homòloga, no augmenta ni afecta al desenvolupament d'inhibidors contra FVIII.

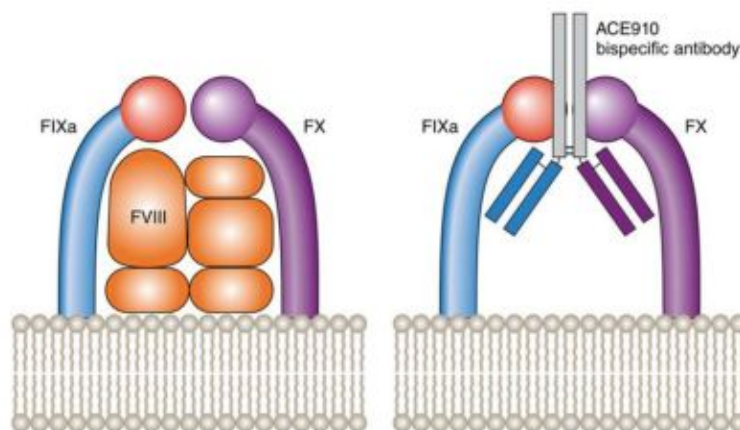


Figura 7. Mecanisme d'acció d'Emicizumab

EMICIZUMAB: Estudis HAVEN

L'eficàcia i seguretat d'Emicizumab en casos de profilaxis hemorràgica ha estat evaluada principalment en els estudis HAVEN (HAVEN-1 i HAVEN-2), els resultats dels quals s'analitzen a continuació.

HAVEN-1

L'estudi clínic, el primer de 4 sèries HAVEN, va seguir a 53 barons (d'entre 12 i 75 anys) amb HA de qualsevol gravetat, amb un elevat títol d'inhibidors del FVIII (≥ 5 Unitats Bethesda/mL). Tots els pacients, que tenien com a condició haver rebut abans tractament episòdic o profilàctic amb els agents bypass que ja s'han mencionat (rFVIIa o CCPa), van ser repartits aleatòriament en dos grups amb una proporció de 1:2.

Grup A (n=35)		Grup B (n=18)
Tractament	Profilaxis <ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab (3 mg/kg) setmanal (4 setmanes) • Emicizumab (1,5 mg/Kg) setmanal (20 setmanes) 	Tractament amb BPA a demanda.

L'objectiu principal de l'assaig va ser evaluar en pacients anteriorment tractats amb BPA (a demanda), l'efecte del tractament profilàctic amb Emicizumab setmanal vers l'absència de profilaxis (grup A vs Grup B). La taula següent mostra la tasa anualitzada de sagnats (ABR) en un període de 24 setmanes, considerant com a episodis tractats només aquells que han necessitat tractament amb BPA:

Tasa anualitzada de sagnats (ABR) (pacient-any)	Grup A: Profilaxis emicizumab 1,5 mg/Kg setmanal	Grup B: sense profilaxis
	n=35	n=18
Tots els sagnats	5,5 (3,6-8,6)	2,3 (1,6-4,7,8)
Sagnats tractats	2,9 (1,7-5,0)	23,3 (12,3-43,9)
Sagnats espontanis tractats	1,3 (0,7-2,2)	16,8 (9,9-28,3)
Sagnats articulars tractats	0,8 (0,3-2,2)	6,7 (2,0-22,4)
Sagnats en articulacions diana tractats	0,1 (0,0-0,6)	3,0 (1,0-9,1)

HAVEN-2

La segona sèrie de l'estudi, igualment obert i multicèntric, es centra en nens l'àmbit pediàtric de l'HA amb inhibidors del FVIII (edat <12 anys o 12-17 anys). Tots els estudiats van rebre dosis 3 mg/Kg d'emicizumab setmanalment durant les primeres 4 setmanes, seguit de dosis 1,5 mg/Kg fins al final de l'estudi (38 setmanes de mitja). La taula que segueix mostra la tasa anualitzada de sagnat (ABR), així com el percentatge de pacients sense sagnat en la zona variable estudiada.

Tipus de sagnat	Tasa anualitzada de sagnats (ABR) (pacient-any)	Percentatge de pacients sense sagnat %
	n=23	n=23
Tots els sagnats	2,9 (1,7-4,9)	34,8 (16,4-57,3)
Sagnats tractats	0,2 (0,1-0,6)	87 (66,4-97,2)
Sagnats espontanis tractats	0,1 (0,0-0,5)	95,7 (78,1-99,9)
Sagnats articulars tractats	0,1 (0,0-0,5)	95,7 (78,1-99,9)
Sagnats en articulacions diana tractats	0	100 (85,2-100)

Anàlisi de l'estudi

En resum, emicizumab ha demostrat un benefici/risc positiu en la profilaxis d'HA i inhibidors del FVIII de títol alt (≥ 5 UB). Cal destacar, però, el cas de 4 pacients que van desenvolupar MAT (microangiopatia, coàguls en capil·lars i arterioles) i complicacions trombòtiques en relació amb el tractament conjunt amb CCPA, les interaccions del qual encara no s'han dilucidat del tot.

No obstant, emicizumab es presenta com una alternativa terapèutica a la IIT (inducció a la immunotolerància), que es considera el tractament de 1a línia per a inhibidors. El fàrmac ha estat aprovat recentment per la Food and Drug Administration (FDA) i la EMA (Agència Espanyola del Medicament), liderant el futur del tractament en hemofília i inhibidors.

5. Casos clínics

El treball d'un professional de la medicina, o de l'àmbit de la salut en general, no sempre acaba quan finalitza una operació o es dona l'alta. Ja sigui sobre un diagnòstic difícil, una operació complicada o un tractament innovador, documentar i compartir les experiències i casos clínics és de vital importància per a estar al dia sobre els avenços en la matèria i fomentar la cooperació dins de la comunitat mèdica. Molts d'aquests casos, que acaben sent exposats en conferències o publicats en prestigioses revistes, han servit a la vegada com a fonts fiables d'informació per a elaborar aquest treball.

Tanmateix, preparar i resoldre casos clínics és una pràctica molt comú en totes les facultats de medicina, ja que serveix per aplicar a la realitat els coneixements obtinguts sobre la matèria. Així doncs, per a aplicar a casos pràctics tot el context teòric del treball, a continuació es plantegen i s'estudien dos casos clínics d'hemofília que vaig preparar junt amb la cotutora del treball, la Dra. Marzo.

Cas 1 - Hemorràgia bucal en lactància

1. Descripció del cas clínic

Pacient varó de 10 mesos en edat de lactància, remés a urgències per dolor, tumefacció als llavis i el símptoma principal d'hemorràgia al llavi inferior provocat per la lactància materna. L'anamnesis revela també l'antecedent d'un trauma lleu a nivell del llavi superior, que va causar l'aparició d'una hemorràgia moderada i constant.

L'examen físic descriu un pacient lactant major, ben nodrit, afebril i amb l'única observació d'una taquicardia moderada i un coàgul anterior a la geniva superior dreta, a part del sagnat actual a la zona del llavi mencionada. Com a antecedents familiars, es destaca la mort de dos tiets materns per hemorràgia: un en un accident de tràfic i durant una apendicectomia.

En vista del quadre clínic que presenta el pacient, es decideix realitzar un seguit de proves per a descartar possibles diagnòstics. S'encarrega un hemograma, a més de determinar els valors de temps de protrombina i temps de tromboplastina parcial activada (TTPa).

2. Resultat de les proves

Hemostàsia		
Prova	Valor obtingut	Valor normal
Temps de protrombina(TP)	26,5s	11-13,5s
Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)	75s	20-40s
TTPa corregida amb PN	37s	20-40s
Fibrinogen	5,5 g/dL	2-6 g/dL

Hemograma		
Prova	Valor obtingut	Valor normal
Recompte de glòbuls roigs	2.960.000	3.800.000-5.400.000
Hematòcrit	24%	36%
Hemoglobina	8,8 g/dL	12 g/dL

Els valors obtinguts a les proves de diagnòstic mostren diversos resultats fora de l'índex de normalitat. Observem que en l'hemograma realitzat, tant en el recompte de glòbuls roigs com en l'hematòcrit i l'hemoglobina s'observen valors baixos.

En quant a l'hemostàsia, el TP surt normal. No obstant, tenint una TTPa tan llarga es decideix realitzar proves de correcció amb plasma normal (PN). Com la TTPa estudia la via intrínseca de la coagulació, i es corregeix amb PN, sabem que hi haurà una deficiència en algun dels factors de la via (FVIII, FIX, FXI, FXII). Al corregir la TTPa amb FVIII el temps disminueix a una tercera part, obtenint un valor normal. No s'observa, en canvi, cap variació amb la resta de factors.

3. Plantejament del cas clínic

Recapitulant, tenim un pacient infant que presenta un quadre d'hemorràgia bucal sumada a una TTPa molt llarga. Davant d'un cas així s'ha de sospitar sempre d'una coagulopatia com la causant del problema. Tenint en compte tot això, es consideren diverses diagnòstics:

Diagnòstic	Causa
1 Dèficit de factor de coagulació	↑↑TP ↑↑TTPa ↑↑TP i TTPa
2 Inhibidors específics de factors	↑↑TTPa ↓↓FVIII/FIX ↑↑TTPa-PN ↓↓(FVIII/FIX)-PN
3 Hiperfibrinòlisis	↑TP ↑TTPa
4 Tractament amb antivitamina-k	↑TTPa ↑↑TP ↓↓F(II, IX, X)
5 Tt. amb heparina	↑↑TTPa ↑↑T.trombina
6 Anticoagulant lúpic	↑↑PTTa ↓↓tots els factors ↑↑PTTa-PN

Com el petit no està en tractament amb heparina ni pren medicaments antivitamina-k, podem descartar que hi tinguin res a veure (diagnòstics 4 i 5 descartats). Alhora, al corregir el TTPa amb plasma normal (PN) observem que l'hemostàsia es recupera, així que descartem també que es tracti d'inhibidors de factors de la coagulació (diag. 2 descartat), o que estigui provocat per la síntesi d'anticoagulants lúpics (diag. 6 descartat). Descartant que es tracti d'una hiperfibrinòlisi, ja que els nivells de fibrinògen són correctes (diag. 3 descartat), la opció que des del principi sembla més probable és que es deu al dèficit d'un factor de coagulació.

Dins d'aquí, observem que al corregir el TTPa amb FVIII s'obté una hemostàsia normal. A més a més, si repassem els antecedents explicats veurem que a la història familiar del pacient hi podria haver familiars hemofílics no diagnosticats. Això explicaria la deficiència del FVIII, al ser la seva mare portadora de la malaltia i els seus tiets hemofílics tipus A.

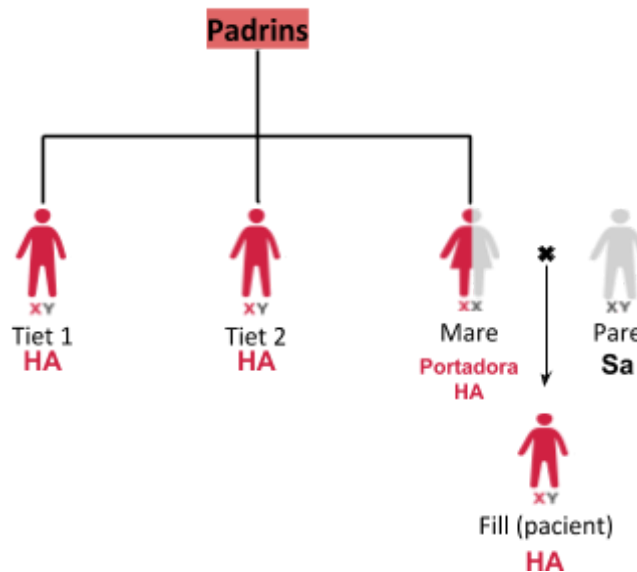


Figura 6. Arbre familiar del pacient

4. Evolució i conclusió

Tenint en consideració la deficiència de FVIII i els antecedents familiars, de gran importància en aquests casos, se'l diagnostica com a hemofílic de tipus A. S'inicia tractament amb FVIII en dosis de 65 UI/KG/24 h fins a l'alta hospitalària, obtenint nivells de FVIII mantingut per sobre del 30% passada la segona injecció. L'estudi molecular encarregat mostra la típica inversió de l'intró-22, confirmant definitivament el diagnòstic hemofílic. En la mateixa línia, la mare va obtenir en l'estudi la mateixa alteració, al ser portadora, i nivells de FVIII del 50%.

Cas 2 - Hematrosi i hematomes posttraumàtics

1. Descripció del cas clínic

Pacient varó de 57 anys d'edat, diagnosticat ja d'hemofília als 5 mesos d'edat (hematomes amb vacunes) i que és atès d'urgència per una fractura de maluc causada per un accident en bici de muntanya. L'exploració física revela una hemartrosi (sagnat a l'espai articular) a l'espatlla, un hematoma pèlvic i diversos hematomes de menor gravetat, i una fractura òssia a l'alçada del maluc. S'evalua el tamany i la profunditat de l'hematoma pèlvic, completament ruboritzat, i s'observa que les lesions no comprometen estructures veïnes. El pacient no presenta símptomes de contusió cerebral, ni d'hemorràgia intracraneal o espinal.

En el seu historial clínic hi consten antecedents d'episodis hemorràgics lleus, sent l'últim dos anys enrere al genoll. Apareix com a positiu en VHC+VIH (Hepatitis C i Sida), i està actualment en tractament antiretroviral. Rep també tractament a profilàctic per a l'hemofília, amb dosis de 2000 UI/3d per setmana. Durant l'anamnesis el pacient confirma que l'última injecció de factor va ser 2 dies abans. En vista de la situació, s'encarreguen radiografies a la zona de l'espatlla i el maluc, així com proves d'hemostàsia i un hemograma.

2. Resultat de les proves

Hemostàsia		
Prova	Valor obtingut	Valor normal
Temps de protrombina (TP) (Rati)	1.12	0.9-1.26
Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) (Rati)	2.51	0.8-1.2
Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)	78,2s	20-40s
TTPa corregida amb PN	37s	20-40s
Fibrinogen	6,6 g/L	2-6 g/L

En els resultats s'observa un TTPa que duplica el valor normal, característica clara de l'hemofília A que pateix, i que és corregit amb plasma normal. El fibrinogen també apareix alt, en resposta al sagnat.

Hemograma		
Prova	Valor obtingut	Valor normal
Hematíes	$1,41 \times 10^{12}/L$	$4,5-6,1 \times 10^{12}/L$
Hematòcrit	13,3%	38-52%
Hemoglobina	4,3 g/dL	13-18 g/dL
Plaquetes	$135 \times 10^9 /L$	$140-450 \times 10^9 /L$

En quant a l'hemograma, els nivells d'hematies, hematòcrit (volum de glòbuls vermells en %), hemoglobina i plaquetes apareixen baixos. Són en conjunt un altre indicador de la pèrdua de sang, i per tant els esperats en un cas així. D'altra banda, les radiografies (la realització i interpretació de les quals no pertocuen a un hematòleg i per tant no s'hi aprofundirà) confirmen la fractura de maluc.

3. Plantejament del cas clínic

Tenim, per tant, un pacient hemofílic que presenta a part d'hematomes i una hemartrosi a l'espatlla, una fractura al maluc que requereix una operació. En aquest cas en particular, que requerirà de diferents especialistes, li correspon a l'hematòleg dictaminar el tractament i preparar al pacient per entrar a quirófan. És una feina molt habitual, i en un procediment com aquest caldrà extremar la profilaxis quirúrgica donada la naturalesa hemorràgica del pacient.

Així doncs, se'l posa en tractament intensiu amb FVIII d'immediat. L'increment en l'intensitat del tractament serveix, en part, per a tractar els hematomes i l'hemartrosis aparegudes, i a la vegada per augmentar de forma preventiva els nivells de FVIII abans d'una operació on podria perdre sang. Rebrà dosis de 2000 UI cada 8 hores abans de l'operació, i cada 12 hores un cop surti de quirófan. Passarà progressivament fins a rebre dosis de 2000 UI/24h, i quan recuperi l'estabilitat podrà tornar al seu tractament profilàctic habitual (2000 UI/3d per setmana).

4. Conclusió

Un cop finalitzada l'operació, exitosa i sense complicacions, el pacient va respondre bé al tractament post-quirúrgic. Els valors estudiats en l'hemograma (hematies, hematòcrit, hemoglobina i plaquetes) es van recuperar en els dies següents a l'operació, i més enllà de la recuperació i rehabilitació per la lesió al maluc, el pacient va poder tornar al tractament profilàctic habitual 9 dies després.

6. Recomanacions en l'àmbit sociofamiliar

Avui en dia, segons la Fedhemo (Federació Espanyola d'Hemofília) el 27% dels casos registrats d'hemofília corresponen a nens i nenes menors d'edat, que han de conviure amb el pes i les limitacions que comporta aquesta dolència. Per tant, resulta obvi que una de les parts més importants del tractament consisteixi en ensenyar i aprendre a conviure amb la malaltia i els obstacles i responsabilitats que això comporta, ja que al final aquesta els condicionarà de per vida. Per descomptat els qui ho pateixen no estan sols, i és precisament per això que informar i crear consciència tant en l'àmbit familiar com en l'educatiu i social, és crucial per a millorar l'estil de vida dels pacients.

La següent guia, i el tríptic que l'acompanya, recullen les mesures a prendre i els aspectes a tenir en compte en l'entorn d'un hemofílic durant la seva infància. El tríptic, que recopila de forma més visual la informació de la guia, es pot trobar ara a la sala d'espera del departament d'hematologia de l'Arnau de Vilanova, on nens i nenes esperen cada setmana per a rebre tractament amb factors de coagulació. Serveix, alhora, per aportar el meu granet de sorra sense haver de posar cap injecció.

L'hemofília a l'infància

- **Exercici físic:** Ser actius i fer esport és essencial per a tots els nens, ja que enforteix ossos, músculs i articulacions, i afavoreix la coordinació i un pes adequat. En el cas d'un nen/a hemofílic es recomana abstenir-se de practicar esports de contacte físic i de risc, i preferiblement participar en esports d'equip on hi hagi un supervisor adult o activitats com la natació o el ciclisme. Caldrà usar sempre les proteccions adients (casc, colzeres, genolleres,...) per a evitar l'aparició del mínim hematoma o lesió. Quan estigui aprenent a caminar de petit, és molt important per a un infant hemofílic portar casc, evitant així contusions al cap que podrien ser fatals.

- **Dieta:** La malaltia no condiciona ni obliga a eliminar o afegir cap aliment a la dieta. No obstant, l'obesitat pot significar un gran problema ja que provoca una major pressió a les articulacions i dificulta trobar la vena a l'hora d'injectar factor, a part que implica dosis més altes i cares. Es recomanable consumir aliments rics en ferro (carn roja, llegums, fruits secs,...) i vitamina K (verdures de fulla verda), ja que afavoreixen molt la formació de coàguls.
- **Maneig d'hemorràgies:** Tant els petits com les seves famílies i professors han d'aprendre a aplicar pressió eficaçment al punt de sagnat. S'ha de fer compressió amb força a la zona afectada de forma constant si és accessible, i si no ho és per estar dins d'una articulació o múscul, fer un vendatge compresiu i aplicar fred local.
- **Medicació i farmaciola:** Tant a casa com a l'escola hi ha d'haver sempre una farmaciola, amb gasses o compreses per a comprimir l'hemorràgia i sistemes d'aplicació de fred local (acumuladors de fred, bosses de gel...). Es recomana també disposar de pomades antitrombòtiques (p.e: *Thrombocid*®), medicaments antifibrinolític que alenteixen el sagnat i desinfectant tòpic.

Evitar prendre medicaments que afecten a la funció plaquetària com l'àcid acetilsalicílic (*Aspirina*®) o antiinflamatoris no esteroides (el més conegut l'ibuprofeno). El seu consum pot donar lloc a una major pèrdua de sang, afavorint el que s'intenta evitar. Per suposat, consultar sempre al metge abans de prendre cap nou fàrmac, i mai automedicar-se. Tant el nen, com la família, professors i ambient proper haurien de tenir coneixement bàsic d'aquestes directrius.

- **Altres recomanacions:**
 - Tenir una bona higiene dental, evitant ferides a les genives.
 - Usar calçat còmode i de sola tova, per a evitar ferides al taló que podrien portar a una hemorràgia
 - Estan totalment contraindicades les injeccions intramusculars, flebotomies** i puncions arterials.

Tríptic - Recomanacions i precaucions per a infants hemofílics

Farmaciola i medicació

Què hi ha d'haver a la farmaciola?

Tant a casa com a l'escola hi ha d'haver sempre una farmaciola amb el material necessari per a procurar els primers auxilis en cas de sagnat hemofílic.

- Gasses o compreses per a aplicar pressió a l'hemorràgia
- Sistemes d'aplicació de fred local (acumuladors de fred, bosses de gel...).

Es recomana també disposar de pomades antitrombòtiques (p.e: Thrombocid®), medicaments antifibrinolítics que alenteixen el sagnat i desinfectant tòpic.

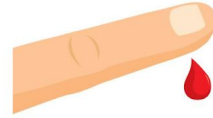
Què NO fer

Evitar sempre prendre, sense el vistiplau del metge, medicaments com Aspirina® o antiinflamatoris no esteroïdes (com Ibuprofeno). El seu consum afecta a la funció plaquetària i pot provocar la pèrdua de més sang.

Per suposat, consultar sempre al metge abans de prendre cap nou fàrmac, i no automedicar-se mai. Tant el nen hemofílic, com la seva família, professorat i ambient proper haurien de conèixer aquestes directrius.

Altres recomanacions

- Tenir una bona higiene dental, evitant ferides a les genives.
- Usar calçat còmode i de sola tova.
- Estan totalment contraindicades les injeccions intramusculars, flebotomies i punxions arterials.
- És important que el nen porti sempre un document que identifiqui que és hemofílic i el seu tipus. Es recomana el model de Tarjeta Médica Internacional de la WFH.



Precaucions i recomanacions per a infants hemofílics





PER A MÉS INFORMACIÓ

973 24 81 00

<https://www.wfh.org>

Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Av. Alcalde Rovira Roure, 80, Lleida

Exercici físic

Correr, jugar i fer esport...

Ser actius i fer esport és essencial per a tots els nens. Els ajuda a enfortir els ossos, músculs i articulacions, i afavoreix una coordinació i un pes adequats. Sempre de forma segura, que res t'impedeixi practicar esport!

...de forma segura i amb precaució

Caldrà usar i extreure sempre les precaucions adients (casc, colzares, genolleres) per a evitar l'aparició del mínim hematoma o lesió. Per als infants que estiguin aprenent a caminar és molt important portar casc per a evitar contusions al cap. Per passar-ho bé de forma segura, tota precaució es pocal!

Esports hemofilio-friendly

En el cas d'un nen hemofílic, es recomana abstenir-se de practicar esports de contacte físic directe o velocitat. Es recomanen en especial activitats com el tennis taula, la natació o el ciclisme.



Alimentació

Menjar variat, sa...

La condició d'hemofílic no obliga a eliminar ni afegir cap aliment a la dieta. No obstant, l'obesitat pot significar un gran problema ja que provoca una major pressió a les articulacions i fa més difícil trobar la vena a l'hora de les injeccions, que seran dosis més altes i cares.

...i molta vitamina K

Es recomana consumir aliments rics en ferro (carn roja, llegums, fruits secs,...) i vitamina K (verdures de fulla verda), ja que afavoreixen la formació de coàguls.

Maneig d'hemorràgies

Es recomana que tant el nen/a hemofílic, com la seva família, professors i entorn proper sapiguin què fer en cas d'un episodi de sagnat.

- Davant de qualsevol sospita, avisar a l'adult responsable, dirigir-se a un centre de salut i trucar al 112 si s'escau.
- Aplicar pressió eficaçment al punt de sagnat. S'ha de fer compressió amb força a la zona afectada de forma constant si és accessible.
- Si no ho és per estar dins d'una articulació o múscul, fer un vendatge compresiu i aplicar fred local.

Què fer en cas d'hemorràgia?

- 1 Aplicar fred i pressió a la zona afectada



Si l'hematoma augmenta o es tracta d'un traumatisme craneal, medul·lar o greu...



- 2 Administrar la medicació i trucar al 112 o dirigir-se a l'hospital directament.



Prendre analgèsics per al dolor si és necessari, però NO Aspirina

Conclusió

Un cop acabada l'exposició del treball realitzat, confio que he estat fidel a allò que el títol promet: l'estudi mèdic de l'hemofília congènita, abordant la seva clínica, diagnòstic i tractament.

Mirant enrere penso que he pogut complir sobradament els objectius que em vaig marcar al juny, i descriuria el treball com una bola de neu rodant costa avall en el sentit que s'ha anat fent més gros a mesura que avançava. L'estudi abarca tots els aspectes que vaig decidir incloure al principi (clínica, diagnòstic i tractament), i alhora he anat afegint apartats que inicialment desconeixia com la preparació de casos clínics, l'hemofília amb inhibidors, l'estudi dels agents baipàs o la conscienciació en hemofília infantil. Tot això, seguint l'estructura de l'estudi mèdic d'una malaltia, i amb apartats que tot i guardar relació entre ells, poden ser consultats de forma independent.

Un altre dels objectius que em vaig marcar va ser el d'anar més enllà de la teoria, i dintre de les limitacions que comporta experimentar en medicina sense tenir la titulació acadèmica, poder realitzar tant treball de camp com em fos possible. Tot i haver suposat el major repte a l'hora de realitzar el treball, al final he pogut incloure molta pràctica mèdica i de laboratori. La determinació de TTPa, el seguiment d'un pacient durant 5 mesos, els casos clínics aplicats i el tríptic en són alguns exemples. He de dir que aquesta ha estat la part que més m'ha agradat i on més he après, treballant dins del laboratori i l'hospital.

En relació amb aquest punt, des del principi vaig intentar que el treball em servís com un conjunt d'experiències que m'ajudessin a explorar diferents disciplines dins les ciències de la salut, i m'orientes de cara a futures decisions acadèmiques. Aquesta experiència m'ha permès, durant els mesos, veure l'ambient dins l'hospital, el protocol de treball al laboratori, i conèixer més sobre diferents professions de l'àmbit de la medicina. Un cop acabat, estic molt content per com ha anat tot, i aquesta vivència referma la meva intenció d'estudiar medicina un cop acabat el batxillerat.

No m'ha quedat cap qüestió pendent de resoldre ja que he intentant solventar cada dubte que m'ha sorgit a mesura que he anat avançant, per a assegurar-me que entenien bé la matèria i poder respondre les mateixes qüestions a l'hora de presentar el treball. Sí que van sorgir, durant les reunions amb el tutor, algunes preguntes relacionades amb la naturalesa genètica de les mutacions que causen l'hemofília. El tema és tan extens que fàcilment es podria fer un treball solament dedicat a la genètica d'aquesta malaltia, i tot i no estar inclòs al treball ja que la resposta demana un nivell molt alt de comprensió sobre la matèria que ni d'aprop necessita conèixer un metge, vaig aconseguir trobar-hi una solució que va resultar ser molt interessant.

És una realitat que aquest treball no inclou cap apartat relacionat amb l'hemofília en la vellesa. De fet, fins fa unes poques dècades era molt poc corrent que un pacient hemofílic arribés a l'edat adulta, i és ara quan comencen a haver-hi dades sobre persones d'edat avançada amb la malaltia. Aquesta millora en l'esperança i qualitat de vida de les persones diagnosticades amb hemofília es deu a l'avenç a passos agegantats que s'ha donat en el camp del diagnòstic i tractament de la dolència. Al igual que el descobriment dels concentrats de factors de coagulació o el diagnòstic genètic van suposar una revolució per al seu tractament, avui en dia la teràpia gènica i els agents baipàs aspiren a ser el futur per al guariment de l'hemofília. És precisament per això que per a concloure el treball, vull remarcar la importància de promocionar, amparar i invertir en investigació mèdica.

Per acabar, he de dir que sento un grau de satisfacció molt alt per la feina feta, i penso que ha quedat un treball molt complet i interessant. L'experiència que ha significat realitzar el treball de recerca de batxillerat ha estat molt gratificant, i personalment estic molt orgullós del resultat.

GLOSSARI

Albúmina: És la proteïna més abundant al plasma sanguini, i a grans trets es pot dir que és una proteïna amb funció transportadora. La mesura de l'albúmina a la sang és un bon indicador de la funció sintètica del fetge, és a dir, de la capacitat del fetge de formar les proteïnes que normalment crea. L'albúmina se sintetitza al fetge, on també se sintetitzen altres proteïnes plasmàtiques; per tant, si l'albúmina se sintetitza correctament, les altres probablement també.

Anticossos: Són unes glicoproteïnes que formen part del sistema immunitari i circulen per la sang. Quan reconeixen substància estranyes per a l'organisme, com virus, bacteris o toxines, les neutralitzen.

Coagulopatía: Malaltia o trastorn mèdic que afecta la capacitat de coagulació normal de la sang.

Cromosoma: Estructura que es troba en el nucli de les cèl·lules i que transporta fragments llargs d'ADN. Els cromosomes van en parells, i normalment cada cèl·lula del cos humà en té 23 parells (46 cromosomes en total), una meitat provinent del pare i l'altra de la mare. Les dones tenen dos cromosomes X, i els homes un X i un Y.

Diàtesis: En medicina, és la predisposició orgànica a patir una malaltia, que pot ser heretada (genètica) o adquirida per factors ambientals. En el cas de l'hemofília, la diàtesis hemorràgica és la predisposició de l'organisme a sagnar de forma anòmala.

Etiopatogènia: És l'estudi de l'origen o causa del desenvolupament d'una patologia.

Fibrinogen: És una proteïna que participa en la formació dels coàguls sanguinis i treballa en l'hemostàsia, i durant les primeres etapes de les reparacions de ferides estabilitza les lesions i guia les cèl·lules en la reconstrucció dels teixits.

Flebotomia: També coneguda com a punció venosa, és el procediment on s'usa una xeringa per a extreure sang d'una vena. Es realitza també per a eliminar l'excés de glòbuls roigs, o tractar certs trastorns de la sang.

Gen: És una seqüència lineal de nucleòtids d'ADN o ARN, essencial per a una funció específica, ja sigui en el desenvolupament de l'ésser o en el manteniment d'una funció fisiològica normal. És considerat com la unitat d'emmagatzemament d'informació i unitat d'herència encarregada de transmetre aquesta informació a la descendència.

Hepatitis C: És una infecció vírica produïda pel virus VHC, que afecta exclusivament el fetge, causant-ne una inflamació que pot conduir a dany hepàtic greu. L'hepatitis C es transmet a través de la sang, i a diferència de l'hepatitis A i B, no hi ha vacuna per prevenir l'hepatitis C, però sí que hi ha tractament.

Hematòcrit: És el percentatge en volum (%) de glòbuls vermells a la sang. Les xifres normals d'hematòcrit són un 45% pels homes i un 40% per les dones.

Immunoglobulina G: Abreviada IgG, és una de les cinc classes d'anticossos humorals produïts per l'organisme. Es tracta de la immunoglobulina predominant en els fluids interns del cos, com són la sang, el líquid cefalorraquídi i el líquid peritoneal.

Plasma sanguini: És un líquid transparent i lleugerament groguenc que representa el 55% del volum total de sang, on hi ha suspeses les cèl·lules sanguínies (glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes). Està format per aigua (90%), sals minerals i una gran quantitat de proteïnes entre les quals destaquen immunoglobulines, l'albumina i els factors de coagulació.

Profilaxis: És l'acció preventiva de l'aparició de malalties, a través de tractaments preventius com la injecció periòdica de concentrats de factor per a evitar hemorràgies.

Resposta anamnèsica: És la resposta del sistema immune del cos, en ser activat per un antigen o agent amb el qual ja ha tingut contacte previ.

VIH: El virus de la immunodeficiència humana és l'agent causant del SIDA, un retrovirus que ataca i debilita el sistema immunitari del malalt. Un cop a l'interior de les cèl·lules, el virus pot quedar-se adormit durant llargs períodes de temps tot i que, a vegades, es multiplica i pot destruir-les. D'aquesta manera, el sistema immunitari perd la capacitat per defensar-se de les infeccions produïdes per altres gèrmens i la capacitat per destruir cèl·lules anormals, facilitant l'aparició de malalties.

BIBLIOGRAFIA

Álvarez-Román, M. T. (2016). *Abordaje terapéutico en el paciente con hemofilia A*. Alcalá: Univerisdad de Alcalá.

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. (25 de Juliol de 2016). *Cuidados para niños con hemofilia en la familia y el colegio*. [En línia]
<https://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/corazon-y-sangre/la-sangre/cuidados-para-ninos-con-hemofilia-en-la-familia-y>

Bonand Boix, S. (2013). *Hemofilia A: Introducción, diagnóstico y clínica*. Hospital Universitari La Fe: Universidad de Alcalá.

Butta Coll, N. (2009). *Laboratorio de coagulación*. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz: Universidad de Alcalá.

Canaro Hirnyk, M. (2014). *Hemofilia B*. Hospital Universitario de Son Espases: Univerisdad de Alcalá.

CDC. (19 de Juliol de 2017). *Diagnóstico de la hemofilia*. [En línia]
<https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/hemophilia/diagnosis.html>

Clínica Universidad de Navarra. (15 de Octubre de 2015). *Diàtesis Hemorràgica*. [En línia]
<https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/diatesis-hemorragica>

Federación Española de Hemofilia. (20 de Agost de 2019). *Aspectos psicosociales de la hemofilia*. [En línia] <http://fedhemo.com/>

Federación Mundial de Hemofilia. (2014). *¿Qué es la profilaxis?* World Federation of Haemophilia.

Jiménez Yuste, V. (2014). *Hemofilia A con inhibidor*. Hospital Universitario La Paz: Universidad de Alcalá.

Massachusetts Medical Society. (31 de Agost de 2017). Eficizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *The New England journal of medicine*, pàgs. 809-818.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (2019). *Informe de posicionamiento terapéutico de Eficizumab (Hemilibra) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Querol Fuentes, F. (2011). *Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia*. Alcalá: Universidad de Alcalá.

Real Fundación Victoria Eugenia. (2019). *Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor*. Madrid: Arán.

U.S National Library of Medicine. (3 de Març de 2015). *F8 Gene*. [En línia]
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F8>

Universitat de Lleida. (17 de Abril de 2014). *Pruebas Laboratorio de Hemostasia*. [En línia]
<http://pruebasdelaboratorioenhemostasia.blogspot.com/?view=flipcard>

Viquipèdia. (20 de Setembre de 2018). *Repuesta anamnésica*. [En línia]
https://es.wikipedia.org/wiki/Respuesta_inmune

Viquipèdia. (1 de Novembre de 2019). *Coagulació*. [En línia]
<https://ca.wikipedia.org/wiki/Coagulaci%C3%B3>

Viquipèdia. (17 de Febrer de 2019). *Hematòcrit*. [En línia]
<https://ca.wikipedia.org/wiki/Hemat%C3%B2crit>

Viquipèdia. (2019 de Agost de 24). *Hemofília A*. [En línia]
https://es.wikipedia.org/wiki/Hemofilia_A

World Federation of Hemophilia. (4 de Gener de 2020). *About bleeding disorders*. [En línia]
<https://www.wfh.org/en/home>

ANNEXES

Annex A

La següent fitxa de laboratori recull l'experiència, el protocol i els resultats de la determinació de TTPa fetes durant l'estiu al laboratori d'hemostàsia de l'Hospital Arnau de Vilanova. En l'experiment, es comparen els resultats de TTPa de mostres de sang hemofíliques i sanes, amb l'objectiu de justificar la visible variació de temps i mostrar de forma pràctica un dels filtres utilitzats per al diagnòstic de la malaltia.

L'experiment no hauria estat possible sense l'ajuda de la Dra. Marzo i l'infermer Facundo Salvia, ja retirat, que em van ajudar a reproduir manualment el que ara es fa amb una màquina per a evitar l'error humà i obtenir els resultats molt més ràpid. L'experiència, a part dels resultats obtinguts, va servir també per a veure en persona com es treballa i es fan els diagnòstics dins d'un hospital.

Determinació del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)

Laboratori d'hemostàsia de l'HUAV

Resum

Aquest informe recull el procediment, resultats i valoració corresponents a la determinació i comparació del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) de mostres de sang hemofíliques i sanes. Els valors experimentals, obtinguts tecnicant a mà, permeten afirmar la hipòtesis inicial que proposa que el temps de TTPa serà marcadament perllongat en les mostres hemofíliques, sobrepasant els valors que es consideren normals. Altrament, l'experiment demostra que l'absència o deficiència del factor VIII n'és el responsable.

1. Objectius

- Determinar el temps de tromboplastina parcial activada i observar el seu comportament.
- Comparar els resultats obtinguts amb sang de pacient hemofílic i la mostra de control sana.
- Comprobar i demostrar experimentalment la nostra hipòtesis inicial “*Poster la sang de pacient hemofílic té un TTPa marcadament més prolongat que la mostra de sang de control*” i, a més, determinar-ne el causant.

2. Introducció

Sempre que es trenca un vas sanguini, tant el teixit lesionat que el rodeja com les parets esquinçades del propi vas alliberen un material lipoproteic anomenat tromboplastina. En una de les múltiples reaccions en cadena de la cascada de coagulació, aquesta tromboplastina reacciona amb els ions calci i amb diferents factors del plasma sanguini per a produir activadors de protrombina. Cal destacar que en diem tromboplastina parcial degut a l'absència de factor tisular en la mescla reactiva. Determinant el temps de TTPa podem observar quant triga la sang en formar un coàgul, i la capacitat i sensibilitat dels factors de la via intrínseca (FVIII (8), FIX (9), FXI (11) i FXII (12)). Els resultats mostraran un temps de TTPa marcadament prolongat tant en HA com HB.

3. Material i reactius

- Equipament de punció venosa
- Tubs d'assaig 12x75mm
- Pipetes i micropipetes serològiques de 0.1ml
- Gradeta
- Bany Maria
- Centrífuga de laboratori
- Tromboplastina parcial líquida activada
- Buffer de CaCl_2 2M
- Mostres de sang venosa obtinguda amb citr

4. Procediment

Recepció de les mostres

Una vegada obtingudes les mostres de sang venosa amb les quals tecnicarem, és primordial utilitzar un anticoagulant per a evitar que la sang formi un tap i siguin inutilitzables. En aquesta cas farem servir citrat trisòdic al 3.2%, per a evitar la contaminació dels fluids i l'hemòlisis (desintegració dels glòbuls roigs). Rebutjarem totes les mostres amb un volum total inferior al 90% de l'esperat, o que ja hagin format coàgul.

Determinació del temps de TTPa

Es realitzaran tots els passos per duplicat, ja que treballarem tant amb mostres hemofíliques com normals. Realitzarem 3 sèries del procés, i els resultats es calcularàn a partir de la mitjana aritmètica obtinguda.

1. Abans de passats 30 minuts de l'extracció de les mostres, centrifuguem la sang a 750 rpm durant 5 minuts.
2. Separem el plasma de la resta, conservant la mostra en refrigeració fins a l'experimentació.
3. En tubs d'assaigs, incubem a 37 °C el buffer i la tromboplastina durant 3 minuts.
4. Coloquem en un tub d'assaig 0.1mL de la tromboplastina parcial previamente incubada, i tornem a incubar durant exactament 2 minuts.
5. Passat aquest temps agreguem 0.1mL de buffer, posant a córrer el cronòmetre. Cada pocs segons s'inclina suaument el tub, fins que es formi el coàgul.
6. Al iniciar-se el coàgul, aturem el cronòmetre i anotem els resultat en segons.

Correcció de la deficiència de factor VIII

1. Per a exemplificar la deficiència de FVIII en la sang de pacient hemofílic, mescllem aquesta amb plasma amb nivells de FVIII normals i repetim el procés.
2. Un cop agregat el buffer, posem a córrer el cronòmetre inclinant suaument el tub fins a formar-se el coàgul al tub d'assaig.
3. Anotem el resultat obtingut en segons i comparem els temps de TTPa obtinguts en les diferents sèries i mostres.

5. Comentari i discussió dels resultats

Un cop acabat l'experiment i la correcció de les mostres hemofíliques, els resultats obtinguts van ser els que segueixen:

	Mostra sana (grup control)	Mostra hemofílica	M. Hemofílica corregida
Índex de referència	20-40s	+40s	20-40s
Sèrie 1	34.5s	75.0s	37.3s
Sèrie 2	29.7s	72.2s	35.8s
Sèrie 3	31.5s	74.5	36.0s
Resultat final (mitjana)	31.9s	73.9	36.5

Podem considerar, en base als valors experimentals obtinguts, com a correcta la hipòtesis inicialment plantejada. Havent controlat la resta de variables, els resultats mostren una clara diferència, tardant de mitja 42 segons més en les mostres de pacients hemofílics respecte al grup de control sa, i que representa un augment del TTPa del 231%. Per a evidenciar que aquest perllongament es deu a la deficiència de FVIII, en afegir concentrat d'aquest factor a una mostra del mateix donant hemofílic, aconseguim restaurar l'hemostàsia habitual. Imitant a petita escala el tractament substitutiu de factors de coagulació, obtenim valors dins del temps de TTPa de referència considerat sa.

6. Recull fotogràfic de l'experiència



Foto 1. Buffer i tromboplastina al bany maria a 37 °C



Foto 2. Cronometrant el temps de formació del coàgul

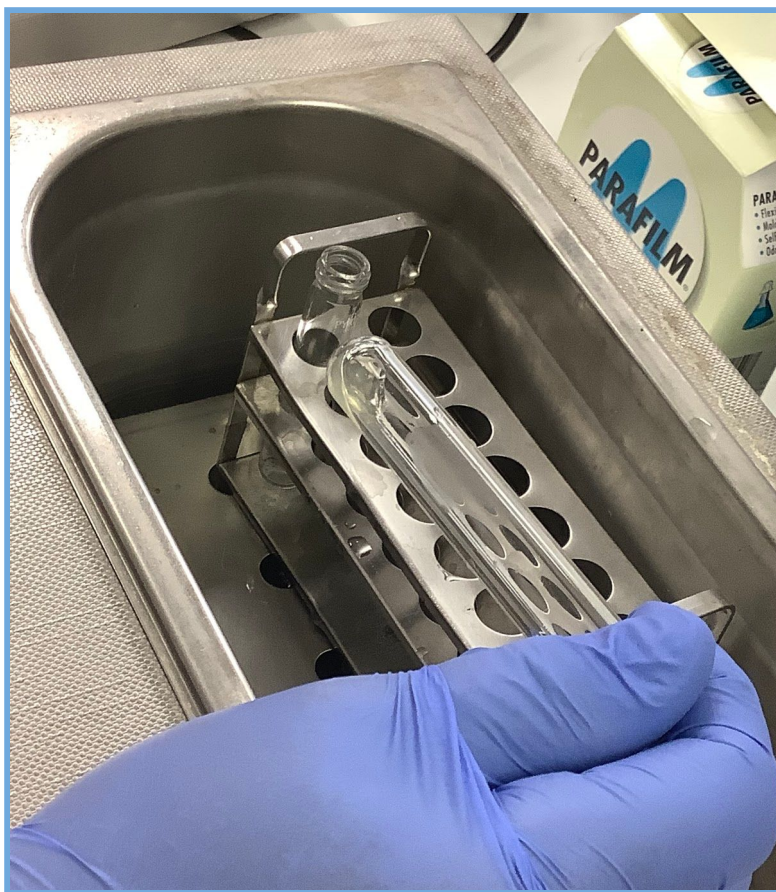


Foto 4. Coàgul format en una mostra de sang de pacient hemofílic

Annex B

Factors que influeixen en l'aparició d'inhibidors

Un dels grans objectius del tractament contra l'hemofília es conèixer la seva etiopatogenia, és a dir, saber quina és la causa que condiciona l'aparició d'anticossos inhibidors del FVIII. Hi ha un seguit de factors de risc coneguts, la influència dels quals segueix estudiant-se avui en dia, que són els següents:

Edat

La gran majoria d'inhibidors (73%) s'identifiquen en els primers 10-20 dies d'exposició als concentrats de factor. Alguns estudis observen un major risc en pacients tractats amb FVIII a edats molt primerenques, en vers aquells que van iniciar el tractament de forma més tardana. S'ha suggerit que l'exposició precoç a concentrats podria estar associada amb un increment del risc de desenvolupar inhibidors, però tot i això no es sap del cert si l'edat i els dies d'exposició representen un factor de risc independent.

L'estudi CANAL, dut a terme a diferents centres europeus, va intentar traçar la relació entre el desenvolupament d'inhibidors i els seus factors de risc. Els resultats obtinguts suggerien que l'exposició a concentrats a una edat precoç estava associada amb l'increment de risc, però en ajustar la intensitat del tractament aquesta relació desapareixia. També es van associar els procediments quirúrgics amb el risc de desenvolupament d'inhibidors, teoritzant que es podria explicar pel dany i la inflamació de teixits, provocant l'alliberament de senyals de perill de les cèl·lules ferides.

Alteracions genètiques

Sens dubte, el factor de risc més important són les alteracions moleculars a nivell del gen FVIII. Avui en dia, és possible classificar les diferents anomalies genètiques segons la seva prevalència de desenvolupar inhibidors. Així doncs, els pacients amb grans deleccions que afecten a més d'un domini presenten un elevat índex d'aparició d'anticossos inhibidors (88%), tres cops superior que les deleccions que afecten a tan sols un domini. En quant a les *nonsense mutations*, que generen un codó de parada, si afecten a la regió que codifica la

cadena lleugera presenten el doble de risc que aquelles que afecten a la cadena pesada. La mutació més comú, la inversió de l'intró 22, també representa un alt risc amb una prevalència de presència d'inhibidor del 21%. En ser la causant més comú d'hemofília, es troba en el 60% dels casos de pacients amb inhibidors.

Les petites insercions o deleccions difereixen en el seu risc d'inhibidor. Aquelles dintre de la regió poli-A (exó 14, codons 1191-1194 i 1439-1441) són de baix risc gràcies a mecanismes de correcció de la seqüència gènica. Altres tipus de petites mutacions que comporten un codó de parada tenen una prevalència del 20%. Per altra banda, les mutacions puntuals representen un 15% dels casos d'hemofília greu, i suposen la majoria dels casos moderats i lleus. Al ser capaços de produir proteïna, no operativa però capaç de produir immunotolerància, la prevalència sol ser del 5%. Donada l'associació del desenvolupament d'inhibidors amb determinades mutacions, seria normal pensar que individus d'una mateixa família corren el mateix risc de desenvolupar anticossos que inhibeixin el tractament. Malgrat això, estudis recents fets amb parelles de germans hemofílics només han trobat concordança en un 73% de les famílies, cosa que indica que hi ha altres factors addicionals que juguen un paper en aquest cas.

Origen ètnic

Tot indica que hi ha altres factors genètics implicats en el risc de desenvolupar inhibidors. Per exemple, hi ha una tasa de pacients hemofílics amb inhibidors molt més alta en pacients no-caucàsics. L'índex d'inhibidors és molt més alt en afroamericans, asiàtics i llatins malgrat que les mutacions són les mateixes arreu del món. Es pensa que es deu a factors immunogenotípics transmesos en aquests grups racials. Dos proves comparant hemofílics afro-americans i caucàsics van observar que els primers presentaven casi dos vegades més freqüència d'inhibidors, malgrat tenir hemofília en la mateixa forma clínica i gravetat.

Intensitat del tractament

Així com la majoria de pacients que desenvolupen inhibidors pateixen de forma severa, els malalts amb hemofília moderada i lleu també poden desenvolupar inhibidors, tot i que de forma menys freqüent. El desenvolupament d'aquest sovint passa en associació amb traumatismes o episodis quirúrgics, que resulten en una prolongada exposició a concentrats de factors.

Com a resultat de la hipòtesis de que la intensitat de l'exposició a factors podria estar relacionada amb l'aparició d'inhibidors, diversos estudis han examinat el títol dels inhibidors de pacients que van ser exposats a concentrats en una edat jove. L'estudi CANAL va mostrar una relació entre l'inici precoç de teràpia i el desenvolupament d'inhibidors. També es va observar un major risc en pacients que eren tractats per a procediments quirúrgics en vers a aquells que rebien factors com a profilaxis. El posterior estudi RODIN van corroborar els resultats de CANAL. Es va seguir un grup de PUPs (previously untreated patients) durant els primers 75 dies d'exposició. Els resultats senyalen que un tractament intensiu amb FVIII augmenta el risc d'inhibició, tot i que el descens va ser notablement més evident en pacients amb un risc baix. Per tant es conclou que l'aparició d'inhibidors està més relacionada amb la intensitat del tractament que amb la precocitat del mateix.

Concentrats d'origen plasmàtic vs recombinant

Durant l'estudi SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers), es van analitzar un total de 251 PUPs (pacients no tractats previament) en 42 clínics participants arreu d'Àfrica, Europa, Asia i Amèrica. Com a part de l'estudi aleatori, 125 pacients van rebre FVIII derivat de plasma (que contenia factor Von Willebrand) i 126 van ser tractats amb FVIII recombinant. El resultat va ser de 76 pacients desenvolupant inhibidors, 50 dels quals van ser d'alt títol (>5 UB).